

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ НЕЙРОХИРУРГИИ
ИМ. АКАД. Н.Н. БУРДЕНКО»

На правах рукописи

МЕДВЕДЕВА
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ
И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.18 – нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
С.К. Горельшев

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Н.А. Мазеркина

Москва

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)13	
1.1 Эпидемиология.....	13
1.2 Этиология.....	13
1.3 Гистология. Световая микроскопия	16
1.4 Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования медуллобластом.....	18
1.5 Клиническая картина и диагностика.....	21
1.5.1 Клиническая картина	21
1.5.2 Нейровизуализация.....	23
1.6 Хирургические особенности удаления медуллобластом	25
1.6.1 Положение пациента на столе	25
1.6.2 Воздушная эмболия	26
1.6.3 Хирургическое удаление медуллобластом.....	28
1.6.4 Краниотомия.....	29
1.6.5 Хирургический доступ	31
1.6.6 Удаление опухоли.....	32
1.7 Осложнения хирургического лечения	34
1.7.1 Неврологические осложнения	34
1.7.2 Гидроцефалия	35
1.8 Стратификация.....	36
1.9 Стадирование	38
1.10 Комплексное лечение медуллобластом	41
1.10.1 Лучевая терапия	42
1.10.2 Протонотерапия.....	45
1.10.3 Химиотерапия.....	46
1.10.3.1 Группа стандартного риска	46

1.10.3.2	Группа высокого риска	50
1.10.4	Таргетная терапия	53
1.11	Рецидивы медуллобластом	54
1.12	Отдаленные последствия	54
1.12.1	Поражение мозжечка	55
1.12.2	Нарушение высших психических функций	56
1.12.3	Мутизм	60
1.12.4	Эндокринологические нарушения	61
1.12.4.1	Нарушения процессов роста.....	62
1.12.4.2	Патология щитовидной железы	63
1.12.4.3	Половые нарушения	64
1.12.4.4	АКТГ недостаточность	67
1.12.4.5	Гиперпролактинемия.....	68
1.12.5	Остеопороз, остеопения	68
1.12.6	Увеличение веса, дислипидемия, метаболический синдром.....	69
1.12.7	Снижение слуха.....	69
1.12.8	Ортопедические отдаленные последствия	70
1.13	Контроль после проведенного комплексного лечения.....	71
1.14	Заключение	72
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		73
2.1	Дизайн исследования.....	73
2.2	Пациенты	73
2.3	Методы клинического исследования и лечения.....	74
2.3.1	Методы дооперационного клинического обследования.....	74
2.3.2	Нейровизуализация.....	76
2.3.3	Методы хирургического лечения	78
2.3.4	Методика морфологического исследования	79
2.3.5	Иммуногистохимическое исследование.....	79
2.3.6	Методы комбинированной терапии	80
2.3.7	Методы катамнестического исследования.....	80

2.3.7.1	Стратификация на группы риска.....	81
2.3.7.2	Нейропсихологическое исследование	81
2.3.7.3	Аудиометрия.....	82
2.3.7.4	Клинико-гормональное обследование	83
2.3.7.5	Статистический анализ.....	83
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОСОБЕННОСТИ		
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА..		
3.1	Особенности хирургического лечения.	84
3.1.1	Анестезиологическое пособие.....	84
3.1.2	Топография опухоли.....	85
3.1.3	Хирургические доступы	87
3.1.4	Удаление опухоли.....	92
3.1.5	Интраоперационные факторы риска.....	97
3.1.6	Послеоперационные осложнения.....	100
3.2	Оценка радикальности удаления опухоли	101
3.3	Стадирование (оценка метастазирования)	103
3.4	Результаты гистологического исследования	104
3.4.1	Световая микроскопия.....	104
3.4.2	Иммуногистохимическое исследование.....	106
3.4.3	Клиническая характеристика молекулярно-генетических подтипов ...	107
3.5	Стратификация.....	110
3.6	Оценка клинического статуса в послеоперационном периоде.	110
3.7	Мутизм	112
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ		
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....		
4.1	Анализ выживаемости в зависимости от факторов риска.....	116
4.1.1	Влияние варианта химиотерапии на выживаемость больных	117
4.1.2	Влияние группы риска на отдаленную выживаемость больных	118
4.1.3	Влияние радикальности удаления опухоли на выживаемость больных	119
4.1.4	Влияние метастазов на отдаленную выживаемость больных	120

4.1.5	Связь между гистологическими и молекулярно-генетическими группами медуллобластом и прогнозом заболевания	123
4.2	Оценка клинического статуса в отдаленном периоде.....	125
4.2.1	Неврологические последствия.....	125
4.2.2	Снижение слуха	127
4.2.3	Нейропсихологические последствия	128
4.2.4	Эндокринологические последствия	132
4.2.4.1	Показатели роста больных	133
4.2.4.2	Показатели веса больных	135
4.2.4.3	Гипотиреоз	136
4.2.4.4	Вторичный гипокортицизм	137
4.2.4.5	Гипогонадизм	138
4.2.4.6	Эндокринные нарушения в зависимости от схемы химиотерапии	138
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	141
	ВЫВОДЫ	162
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	164

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-БРВ/ 5-летняя БРВ – пятилетний срок безрецидивной выживаемости

5-ОВ/5-летняя ОВ – пятилетний срок общей выживаемости

ВМІ - индекс массы тела (Body Mass Index). $ВМІ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$, где вес выражается в килограммах, рост – в метрах.

PICA - posterior inferior cerebellar artery – задняя нижняя мозжечковая артерия.

SD - стандартное отклонение показателя развития для данного возраста с использованием нормативов для здоровых детей.

$SDS = (x - x_1) / SD$, где x - результат измерения у данного больного; x_1 - средний нормативный показатель для данного возраста.

SHH – Sonic Hedgehog

WNT – Wingless

БЗО – большое затылочное отверстие

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВНД – высшая нервная деятельность

ВПФ – высшие психические функции

ГР – гормон роста

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КСО – краниоспинальное облучение

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МБ - медуллобластома

ММУ – мосто-мозжечковый угол

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПНЕО – примитивная нейроэктодермальная опухоль

ППР – преждевременное половое развитие

ПСКК – периферические стволовые клетки крови

ПХТ – полихимиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Медуллобластома у детей составляет около 20% от всех опухолей головного мозга и, таким образом, является самой распространенной злокачественной опухолью ЦНС в этой возрастной группе.[235, 272] Особенностью медуллобластом является высокая склонность к метастазированию по ликворным путям.[157]

Современные протоколы лечения медуллобластом включают хирургическое лечение, лучевую терапию и полихимиотерапию. Совокупность этих методов лечения способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости до 70% и более.[190]

В нашей стране внедрение современных протоколов комплексного лечения медуллобластом у детей, включавших, помимо хирургического лечения, лучевую и полихимиотерапию, началось с середины 90х годов XX века.[6]

В связи с развитием адьювантной терапии встал вопрос об оптимальной хирургической тактике лечения медуллобластом, учитывая инвазивность их роста по отношению к дну IV желудочка.[297]

К сожалению, применение таких видов терапии сопровождается развитием тяжелых отдаленных последствий, обусловленных токсичностью проводимого лечения. В наибольшей степени от лучевой и химиотерапии страдает эндокринная система, также выявляются неврологические и когнитивные нарушения, напрямую влияющие на качество жизни и социальную адаптацию пациентов.[75, 108, 173, 210, 221, 226]

В настоящее время проводятся многочисленные исследования генетических мутаций клеток медуллобластом и выявление их прогностического влияния. В 2010 году было принято решение о выделении на настоящий момент 4-х молекулярно-генетических групп медуллобластом, которые отличаются не только генетическими мутациями, но и клиническими исходами.[115, 182, 266]

В данной работе представлены результаты лечения и отдаленные последствия этого лечения у детей старше 3 лет, первично оперированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко по поводу медуллобластомы, которые в дальнейшем проходили лечение по протоколу M2000.

Степень разработанности темы исследования

В ранее выполненных работах по изучению медуллобластом у детей не проводилась оценка влияния различных факторов на прогноз выживаемости в сопоставимых группах больных, проходивших лечение по единому протоколу M2000, и не оценивалось влияние комплексного лечения на возникновение отдаленных последствий, влияющих на качество жизни пациентов.

Отсутствие данных о выживаемости пациентов с медуллобластомой после комплексного лечения и научно обоснованных представлений о развитии отдаленных последствий комплексного лечения и возможности их коррекции определили актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация протоколов комплексного лечения детей с медуллобластомами.

Задачи исследования:

1. Уточнить показания к выбору различных хирургических доступов при удалении медуллобластом.
2. Оптимизировать технику хирургического вмешательства при инфильтративном росте опухолей.
3. Изучить эффективность комплексного лечения медуллобластом (хирургия, лучевая и химиотерапия) путем оценки общей и безрецидивной выживаемости.
4. Изучить эндокринологические, нейропсихологические и отоневрологические последствия комплексного лечения медуллобластом у детей.
5. Разработать рекомендации для дальнейшего совершенствования протоколов комплексного лечения медуллобластом у детей.

Научная новизна

На большом клиническом материале уточнены типичные симптомокомплексы, свойственные медуллобластомам различных локализаций.

Проанализированы факторы риска и патогенез возникновения неврологических послеоперационных нарушений, в том числе тяжелого и малоизученного состояния – мутизма.

В результате научного анализа выявлены неблагоприятные факторы, влияющие на выживаемость.

Впервые в мире проведено детальное изучение отдаленных последствий комплексного лечения медуллобластом на единой когорте больных. Доказано, что важное место в структуре отдаленных последствий лечения занимают эндокринологические, нейропсихологические и отоневрологические нарушения. Подробно изучены эндокринные последствия комплексного лечения медуллобластом.

Сформулированы новые представления о биологии медуллобластом на основе изучения их молекулярно-генетических особенностей. Впервые выявлены клинические особенности присущие больным с различными молекулярно-генетическими типами медуллобластом.

Получены новые научные данные о развитии мозга ребенка на основе изучения влияния лучевой терапии на формирование высших психических функций.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены критерии выбора хирургических доступов к медуллобластомам задней черепной ямки, положения больного на операционном столе, даны рекомендации по предотвращению различных интраоперационных осложнений, включая воздушную эмболию. Оптимизирована тактика хирургического лечения и сформулированы показания к объему оперативного вмешательства в зависимости от локализации и характера роста новообразования. Уточнена техника хирургического вмешательства при инфильтративном росте медуллобластомы. Сформулированы стандарты проведения лучевой и

химиотерапии, определены сроки проведения нейровизуализации метастазов и остаточной опухоли, принципы рандомизации больных на группы риска, выявлены факторы неблагоприятного прогноза. Изучены последствия лучевой и химиотерапии и предложены пути их предотвращения и лечения. Разработан протокол диагностики и коррекции эндокринных нарушений после лечения медуллобластом. Разработаны рекомендации для дальнейшего совершенствования протоколов комплексного лечения медуллобластом у детей.

Данное исследование легло в основу клинических рекомендаций по лечению медуллобластом у детей старше 4 лет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология, использованная в нашем исследовании, базируется на современных теоретических и практических основах отечественной и зарубежной нейрохирургии и нейроонкологии и включает в себя основные принципы диагностики опухолей головного мозга. Больным проводилось неврологическое, эндокринологическое, нейропсихологическое и оторинологическое обследование. Основным методом нейровизуализации медуллобластом была магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ). Спиральная компьютерная томография выполнялась, как правило, при манифестации заболевания и имела значение в диагностике медуллобластом.

Объект исследования – больные с медуллобластомой от 3 до 17 лет включительно, прооперированные в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко с 1.01.2005 по 31.12.2007 (93 пациента).

Предмет исследования – особенности клинических проявлений, диагностики, хирургической тактики, ближайшие и отдаленные результаты лечения и качество жизни пациентов с медуллобластомой.

Ретроспективно - проспективное когортное исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Всем пациентам после операции по поводу медуллобластомы необходимо проведение стратификации на группы риска.

2. Субтотальное удаление медуллобластомы (остаток опухоли менее 1,5 см²) при инфильтративном росте опухоли по отношению к стволу головного мозга не ухудшает онкологического прогноза, но значительно снижает риск развития тяжелых неврологических осложнений.

3. Факторами благоприятного прогноза являются: остаток опухоли <1,5 см² в максимальном сечении по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, отсутствие метастазов, десмопластический гистологический тип опухоли, а также принадлежность медуллобластомы к молекулярно-генетическим группам WNT и SHH.

4. Основными инвалидизирующими последствиями комплексного лечения являются эндокринологические, нейропсихологические и отоневрологические нарушения.

Степень достоверности и апробация результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, использование статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава России. Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на отечественных и международных конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013); VI Съезд нейрохирургов России (Новосибирск, 2012); II Российский нейрохирургический форум «Нейроонкология» (Екатеринбург, 2013); ISPN Annual Meeting (Майнц, Германия, 2013); I Научно-практическая конференция «Опухоли центральной нервной

системы у детей» (Харьков, Украина, 2015); VI съезд детских онкологов России (Москва, 2015).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы на основании разработки клинических рекомендаций по лечению медуллобластом у детей старше 4 лет Министерства здравоохранения Российской Федерации внедрены в практику НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, а также в практическую деятельность нейрохирургических отделений Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертационное исследование лично осуществлялось автором на протяжении 2011 - 2015 гг. Проведен анализ хирургического лечения 93 больных. Диссертантом определены цели, задачи исследования, изучены данные литературы, осуществлен сбор материалов и проанализированы полученные результаты. Весь представленный материал получен, обобщен и проанализирован диссертантом. Вклад соискателя в сбор статистического материала составил – 100%, в обработку полученных данных – 100%, в обобщение и анализ результатов работы – 85%. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата и подготовлены слайды для апробации и защиты.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них: статьи в научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства образования и науки РФ - 5, главы в отечественных монографиях – 1, статьи и тезисы в материалах конференций – 3, клинические рекомендации – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Она изложена на 199 страницах, иллюстрирована 54 рисунками. В диссертации имеется 25 таблиц. Указатель литературы содержит 298 источников, из них 10 отечественных и 288 зарубежных.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология

Медуллобластома является первичной злокачественной эмбриональной опухолью мозжечка и наиболее распространенной злокачественной опухолью детского возраста, составляя от 12% до 25% всех опухолей ЦНС у детей, но крайне редко встречается у взрослых, составляя лишь 0,4-1%. [69, 98, 157, 223, 235, 275] Гистологически медуллобластома входит в группу примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЕО). Встречается в любом возрасте от внутриутробного до пожилого с пиком между 4 и 7 годами чаще у мальчиков 1,3/1 - 2/1. [6, 69, 124, 157, 171, 223, 235, 285]

Частота возникновения медуллобластом у детей от 0 до 14 лет в Европе составляет 6,5 на 1 млн детей в год. [16, 205] В США ежегодно диагностируется около 540 случаев медуллобластомы, что составляет 1,6 случаев на 1 млн детей в год. [231]

К факторам риска развития медуллобластом относятся вирусная инфекция во время беременности [71], увеличенный вес плода при рождении [102], воздействие сверхнизкочастотных электромагнитных полей, пестицидов [277]. Некоторые исследования выявили достоверную взаимосвязь между приемом фолиевой кислоты и снижением риска развития ПНЕО у детей. [34, 272]

1.2 Этиология

С повышенным риском возникновения медуллобластом связаны такие синдромы, как синдром Горлина (синдромом невоидной базальноклеточной карциномы), Туркота, Ли-Фраумени, Рубинштейн-Тайби, Луи-Бар (атаксии – телеангиоэктазии). В то же время этиология этой опухоли у большинства больных неизвестна. [157, 280] Диагностика этих синдромов чрезвычайно важна, т.к. как правило у пациентов повышен риск развития других опухолей, в зоне риска также

находятся родственники больных, поэтому такие семьи нуждаются в генетическом консультировании.[275]

Генетические мутации в медуллобластомах в основном затрагивают такие сигнальные пути, как SHH, WNT, Notch.

Синдром Горлина, впервые описанный автором в 1960 году, является аутосомнодоминантным заболеванием, характеризующимся нарушением психомоторного развития и предрасположенностью к базальноклеточным карциномам, кистам челюсти и другим костным аномалиям, рабдомиосаркомам и медуллобластомам.[1, 48] Пациенты имеют повышенную склонность к таким аномалиям развития, как изменения ребер, широкий разрез глаз, кальцифицирование дуральной складки, ладонные и подошвенные углубления. Диагностика синдрома Горлина у пациентов с медуллобластомой чрезвычайно важна, так как у них значительно повышен риск развития базальноклеточных карцином в поле облучения.[275]

При этом синдроме имеется мутация в гене PTCH1 в 9 хромосоме, который является частью сигнального пути SHH, и потеря функции PTCH в результате мутации нарушает работу SHH каскада. SHH/PTCH путь контролирует нормальное развитие наружного зернистого слоя мозжечка. [290] Мутации в этом пути обнаружены в 30% всех спорадических медуллобластом, особенно часто при десмопластическом типе. NSUFU (Human Suppressor of Fused) - другой участник SHH сигнального пути, и мутация которого также повышает риск развития десмопластической медуллобластомы у детей.[265] SHH каскад - чрезвычайно мощный митоген для клеток наружного зернистого слоя мозжечка, из которых предположительно развиваются медуллобластомы.[275]

Синдром Ли-Фраумани характеризуется повышенным риском развития таких опухолей, как саркома, рак молочной железы, глиомы, медуллобластомы и лейкемия и связан с мутацией гена супрессора p53 в локусе 17p. Ген p53 является одним из важнейших генов-супрессоров пролиферации клетки, ответственных за завершение митотического цикла. Любая семья, в которой было несколько

случаев развития разных злокачественных опухолей, должна быть обследована на предмет наличия мутации гена p53.[1, 275]

Синдром Туркотта. Сочетание рака прямой кишки с опухолью головного мозга впервые описано Крайлом в 1949 году, на наследственный характер этой взаимосвязи обратил внимание Туркот в 1959 году, с тех пор сочетание опухоли мозга и колоректального полипоза называют синдромом Туркота. Этот синдром встречается редко, описано около сотни наблюдений.[1, 101] Эти люди имеют повышенную склонность к порокам развития, развитию полипов толстой кишки, которые неизбежно прогрессируют в колоректальную аденокарциному, если кишка не удаляется, и имеют повышенный риск развития медуллобластом и глиобластом.

Синдром связан с мутацией гена APC, который является ингибитором сигнального пути WNT – другого мощного ЦНС митогена. APC формирует протеиновый комплекс с β -катенином и активация WNT пути ведет к уменьшению деградации β -катенина.[271]

Активация Notch пути ведет к увеличению транскрипторных факторов HES1 и HES5. Экспрессия HES1 связана с плохим прогнозом при МБ.[67] В ксенографических моделях ингибиторы Notch вызывают апоптоз и уменьшение пролиферации клеток.[100]

Семейство MYC представляет группу генов известных как протоонкогены, которые играют основную роль в регулировке клеточного цикла, клеточной пролиферации и дифференциации. Дефекты в экспрессии C-MYC выявлены в карциномах, медуллобластомах, 40% из которых показывают гиперэкспрессию C-MYC.[110] Гиперэкспрессия C-MYC в медуллобластомах встречается преимущественно в крупноклеточных и анапластических формах и приводит к низкой выживаемости.[62, 110] Нарушения экспрессии N-MYC наблюдается значительно реже и также связано с плохим прогнозом, хотя корреляция не так очевидна, как с C-MYC.[62]

Тот факт, что различные типы медуллобластом связаны с нарушениями в различных сигнальных путях свидетельствует о том, что они происходят из

различных клеток-предшественников. Двумя наиболее вероятными клетками-предшественниками медуллобластом являются стволовые клетки внешнего зернистого слоя мозжечка (десмопластические) и стволовые клетки желудочкового субэпендимального слоя (классические).[32]

Среди цитогенетических аномалий, встречающихся при медуллобластомах необходимо отметить потерю 17p хромосомы, обнаруживаемой в 50% опухолей. Другой частой находкой является трисомия 17q и 7q хромосом. Изохромосома 17q более распространена в случаях крупноклеточных медуллобластом и может предвещать плохой прогноз. Делеция 9q хромосомы наблюдается в 40% десмопластических медуллобластом, но крайне редко в классических.[275] Тем не менее, амплификации генов являются редкой находкой при медуллобластомах.

1.3 Гистология. Световая микроскопия

По классификации ВОЗ медуллобластома относится к Grade IV. Гистологически медуллобластомы характеризуются мелкими округлыми синими клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением.[201]

Медуллобластома получила свое название и впервые описана Бэйли и Кушингом в 1925 году, когда они предположили, что клетки медуллобластомы напоминают клетки развивающейся нервной трубки; спустя 80 лет их теория была подтверждена.[19, 236, 289]

Возрастающие знания о гетерогенности медуллобластом привели к разработке клинко-гистологических подгрупп. В 1964 году Рубинштейн и Норфилд подразделили медуллобластому на две основные категории - "классическую" и "десмопластическую" с переходными формами.[232] Было показано, что пациенты с десмопластическим вариантом медуллобластомы имеют лучший прогноз, чем с классическим вариантом.[41, 237]

Далее произошло подразделение медуллобластом на классические (до 80%), десмопластические (15% у детей и 30-40% у взрослых), анапластические (около 10%), медуллобластомы с повышенной нодулярностью (около 3%) и крупноклеточные (около 2%).[85, 157, 201] Наряду с клиническими факторами

для определения прогноза и стратификации все чаще использовались гистологические подтипы. Например, пациенты с крупноклеточными медуллобластомами и анаплазией были исключены из группы стандартного риска вследствие плохого прогноза, выявленного в исследованиях [160, 161, 283], в то время как у грудных и маленьких детей десмоплазия и повышенная нодулярность являются прогностически благоприятными факторами.[240]

Медуллобластому нужно дифференцировать с другой эмбриональной опухолью, которая может возникнуть в мозжечке: атипичная тератоид/рабдоидная опухоль (АТРО).[189] АТРО - злокачественная, эмбриональная опухоль, которая может содержать поля мелких синих клеток неотличимых от медуллобластомы при световой микроскопии. Анализ крупных фрагментов показывает дифференциацию вдоль многочисленных линий (отсюда часть названия тератоид), и выявляет крупные рабдоидные клетки с эозинофильной цитоплазмой и содержащие включения. АТРО были мало известны до 1990х годов, и имеют очень плохой прогноз. Так как АТРО в большинстве случаев встречается у маленьких детей, скорее всего их ошибочная дифференциальная диагностика с медуллобластомами в старых литературных источниках дала основание писать о плохом прогнозе медуллобластом у детей младшего возраста. АТРО также может быть дифференцирована от медуллобластомы при помощи молекулярных методов, поскольку большинство из них имеет мутацию или делецию гена *hSNF5/INI1* в 22 хромосоме.[24] В настоящее время золотым стандартом является иммуногистохимическое исследование с определением *INI1*, что вошло в клиническую практику и составляет часть стандартной морфологической работы при выявлении опухоли задней черепной ямки с гистологической картиной маленьких синих клеток.[275]

1.4 Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования медуллобластом

В последнее десятилетие было выявлено два десятка молекулярно-биологических факторов прогноза при медуллобластомах.[9, 180] Среди прочих факторов было обнаружено, что ядерное накопление β -катенина[63] и мРНК экспрессия нейротрофинрецептора TrkC[94] ассоциируется с благоприятным прогнозом, в то время как в опухолях с амплификацией MYC[93, 283] с количественными нарушениями на 17 хромосоме прогноз является неблагоприятным.[206]

В настоящее время предикторами плохого прогноза являются повышенная экспрессия survivin[68], HES1A[67], ErbB2 и ErbB4[84], C-мус и N-мус амплификация[62, 95, 239], p53 мутация[239]. Маркерами хорошего прогноза являются β -catenin экспрессия[225], повышенная экспрессия TrkC.[95, 239]

В 2010 году в Бостоне на международной конференции было принято решение о выделении на настоящий момент 4х молекулярно-генетических групп медуллобластом, которые отличаются демографическими показателями, генетическими мутациями, их путями активации и клиническими исходами: WNT, SHH, группа 3, группа 4.[43, 115, 135, 182, 266, 271] Наиболее вероятно, что биологическая классификация будет развиваться и дальше; уже сделаны попытки создания новых подгрупп.[181, 183, 266]

WNT группа медуллобластом составляет около 5-10 % всех медуллобластом. В результате соматической мутации в гене, кодирующем β -катенин, происходит активация WNT сигнального пути, что ведет к накоплению его в ядре и последующей транскрипции генов, задействованных в пролиферации, что у части больных может приводить к клиническим проявлениям синдрома Туркотта (см. выше). К этой группе чаще всего относятся дети старшего возраста. Гистологически они в основном классические и редко метастазируют (таблица 1). Несмотря на то, что не предложено никакой таргетной терапии, прогноз очень хороший с уровнем выживаемости до 90%, что дает в перспективе возможность смягчения адьювантной терапии.[7, 63, 77]

Таблица 1. - Сравнение различных групп медуллобластом (Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus, 2012)

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C; D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC +	SHH signaling MYCN +	Photoreceptor/GABAergic MYC +++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC / MYCN

SHH группа. Большинство пациентов SHH группы имеют соматические мутации в одном из нескольких генов SHH сигнального пути (PTCH1, SUFU, SMO), что у части больных может приводить к клиническим проявлениям синдрома Горлина (см. выше). Большинство этих опухолей являются десмопластическими или с повышенной нодулярностью, но также встречаются классические формы и наиболее редко крупноклеточные или анапластические. У многих больных отсутствуют метастазы на момент диагностики, а распределение по возрасту имеет два пика - наибольший пик у грудных и детей младшего возраста и второй пик у взрослых больных. Прогноз у маленьких детей SHH группы с десмопластическими медуллобластомами и медуллобластомами с повышенной нодулярностью является хорошим (таблица 1). Таким образом, эта

группа также является кандидатом для снижения интенсивности адьювантной терапии.[7, 237, 240] Вторым методом лечения этой группы больных является применение таргетной терапии с помощью различных ингибиторов SHH сигнального пути (например, LDE-225/Erismodegib[35, 109], GDC-0449/Vismodegib[156]).

3 группа. Эта группа представлена исключительно у маленьких детей, очень редко у подростков и никогда у взрослых. Чаще страдают мальчики, чем девочки и отмечается высокая частота метастазирования. В этой группе отмечается наихудший прогноз. В то время как выявляются крупноклеточные и анапластические медуллобластомы, все же наиболее частым гистологическим типом в этой группе медуллобластомы является классический тип. Наиболее характерным молекулярно-генетическим проявлением является MYC амплификация (таблица 1).[7, 182] MYC сигнальный путь[53] и TGF- β сигнальный путь[266] могут быть будущими кандидатами для фармакологического лечения.

4 группа является наименее изученной. В эту группу входят медуллобластомы, возникающие в любом возрасте с или без метастазов и со средним прогнозом. Выявление профилей экспрессии генов и метилирования в будущем позволят разделить эту группу на подгруппы. Наиболее частой хромосомной абберацией является изохромосома 17q (таблица 1).[7]

Дальнейшее изучение биологии медуллобластом может быть основано на изучении других биологических уровней, таких как эпигеномные исследования и исследования микроРНК регуляции.[59, 88, 96, 123, 165, 166]

Использование результатов молекулярных исследований должно основываться на высоком качестве материала опухоли, поскольку биологические характеристики опухолевого образца могут отражать гистологию данного участка опухоли, а не новообразования целиком. Это доказывается рядом исследований, в которых было выявлено биологическое различие между основной опухолью, метастазом и рецидивом.[137, 291]

1.5 Клиническая картина и диагностика медуллобластом

1.5.1 Клиническая картина

У 50-75% больных интервал между первыми симптомами до момента диагностики опухоли составляет ≤ 3 месяца, в диапазоне от нескольких дней до нескольких лет.[82, 201] По данным С.С.Озерова длительность интервала до постановки диагноза в большинстве наблюдений не превышала 5 месяцев (62%), в диапазоне от 2 недель до 36 месяцев.[6]

Наиболее частым клиническим проявлением медуллобластомы является синдром повышения ВЧД: выраженные головные боли и рвоты. Поражение червя мозжечка может приводить к туловищной атаксии и нистагму как первым симптомам. Часто выявляется поражение VI черепных нервов. В редких случаях медуллобластома диагностируется внутриутробно при рутинном УЗИ.[171]

Диагностика медуллобластом у грудных детей представляет большие сложности. У грудных детей при незаращении швов заболевание манифестирует появлением симптомов повышения внутричерепного давления, включающими рвоту, вялость, задержку развития, потерю приобретенных навыков, раздражительность и потерю аппетита. В клинической картине у детей выявляется макроцефалия, быстрый рост окружности головы, выбухание родничка, расхождение швов, симптом «заходящего солнца», и, на поздних стадиях, брадикардия и кратковременные апноэ. Большинство симптомов, выявляющихся у маленьких детей с медуллобластомой, вторичны и развиваются вследствие повышения внутричерепного давления и формирования окклюзионной гидроцефалии из-за блока на уровне IV желудочка.

У более старших детей часто развивается классическая триада симптомов: головная боль, вялость и рвоты. При локальном воздействии опухоли на дно IV желудочка в клинической картине выявляются изолированные рвоты.[261, 275]

Классически, головная боль возникает при пробуждении по утрам, и регрессирует после приступа рвоты. Считается, что во время сна появляется гиповентиляция, в результате чего происходит увеличение концентрации в крови

pCO₂, с последующим расширением сосудов головного мозга, что приводит к повышению интракраниального давления. Утренние головные боли и рвота сопровождается гипервентиляцией, которая снижает концентрацию диоксида углерода, с последующей вазоконстрикцией, что приводит к уменьшению внутричерепного давления. В большинстве случаев пациенты говорят, что рвота не сопровождалась симптомами тошноты. У многих детей, однако, симптомы представлены не в классическом виде и в клинической практике выявляется много различных особенностей головных болей и рвот.[275]

Во многих случаях присоединяются признаки отека дисков зрительных нервов и/или паралич VI нервов (вторичный по отношению к развитию гидроцефалии, не связанный с инфильтрацией ствола мозга). У детей старшего возраста возможна постановка диагноза по истории развития заболевания, или при неврологическом осмотре, выявляющем мозжечковые симптомы, включающие туловищную атаксию (62-89% пациентов), и/или атаксию в конечностях/дисметрию (44-79%), или нистагм.[6, 201]

Нет никаких определенных клинических признаков или симптомов, которые позволяют дифференцировать медуллобластому от эпендимомы или пилоидной астроцитомы - двух других часто встречающихся у детей опухолей задней черепной ямки. Можно отметить, что дети с эпендимомой часто жалуются на боль в шее, ригидность затылочных мышц и вынужденное положение головы из-за распространения опухоли в большое затылочное отверстие. Пациенты с эпендимомой также чаще жалуются на постоянные рвоты, из-за вовлечения в процесс области *postrema* ствола мозга (рвотного центра). Клиническая картина со всеми представленными симптомами, в том числе симптомами поражения мозжечка, также соответствуют латерально расположенной пилоидной астроцитоме.[275]

В редких случаях заболевание может проявиться остро вследствие развившегося кровоизлияния. У всех пациентов с кровоизлиянием в ЗЧЯ должно проводиться обследование для исключения опухоли.

Хотя до 40% детей на момент постановки диагноза имеют спинномозговые метастазы, очень немногие из них предъявляют жалобы в связи с их наличием. Метастазы медуллобластомы на ранних этапах болезни протекают субклинически, и лишь на поздних стадиях заболевания вызывают неврологические синдромы, соответствующие очагу поражения.[81, 275] Также дети с интрадуральными, экстрамедуллярными опухолями, особенно если их несколько, должны дополнительно обследовать головной мозг, для исключения метастазов от первичной опухоли головного мозга.[235]

1.5.2 Нейровизуализация

Большинству детей с медуллобластомой, независимо от возраста, в самом начале в качестве скрининга выполняется КТ головного мозга без контрастного усиления.[235]

При КТ медуллобластома обычно представлена областью повышенной плотности с четкими краями, часто окруженная вазогенным отеком, также имеются признаки окклюзионной гидроцефалии с перивентрикулярным отеком. Считается, что гиперденсивные характеристики опухоли на КТ происходят из-за высокого количества клеток медуллобластом, что является отличительным признаком медуллобластом, но не эпендимом и пилоидных астроцитом.[275] Как правило, опухоль располагается по средней линии в черве мозжечка (85%), реже – в гемисферах мозжечка (15%). Кальцинаты на КТ обнаруживаются в 5-20% случаев, но чаще встречаются при эпендимомах. Кисты также могут встречаться при медуллобластомах, но наиболее часто выявляются при пилоидных астроцитомах.[6, 235, 275]

При внутривенном контрастировании большинство медуллобластом светится ярко и гомогенно. Хирурги должны понимать, что иногда часть медуллобластомы может не накапливать контрастное вещество, что требует особого внимания при анализе МРТ и последующего удаления опухоли.[275]

На МРТ 80% медуллобластом имеют повышенный или средний сигнал в T1 режиме[164], но гетерогенны на T2 режиме. Одни авторы отмечают, что при

введении контраста в большинстве случаев медуллобластомы гетерогенно накапливают контраст[179], другие, что отмечается равномерное накопление контраста на МРТ[22]. Тем не менее типичная картина медуллобластомы на МРТ обнаруживается лишь у 30% пациентов.[179]

Методом выбора нейровизуализации при медуллобластомах является МРТ головного мозга без и с контрастным усилением, которое дает много информации об анатомии и распространенности опухоли. МРТ позволяет значительно лучше оценить тонкие взаимоотношения опухоли с окружающими тканями, выявить компрессию IV желудочка, распространение опухоли за пределы IV желудочка, однако не позволяет определить, инфильтрирует ли опухоль дно ромбовидной ямки.[6, 275] Сагиттальная проекция позволяет определить высоту распространения опухоли и необходимую крутизну наклона головы вперед для обеспечения доступа к верхним отделам опухоли. В аксиальной проекции оценивается насколько широко опухоль заполняет полость желудочка, есть ли вокруг опухоли прослойка ликвора и в каком направлении она наиболее выражена. Важным аспектом является место исходного роста опухоли и ее возможные сращения с окружающей тканью.[3]

В настоящее время все первичные пациенты с опухолями ЗЧЯ проходят МРТ исследование не только головного мозга с контрастным усилением, но и МРТ спинного мозга с контрастным усилением как часть дооперационного стадирования.[2] Выполнение МРТ спинного мозга перед операцией имеет решающее значение, так как при значительной распространенности метастазов агрессивная тактика нецелесообразна.[275]

Лептоменингеальные метастазы значительно чаще встречаются при медуллобластомах, чем при эпендимомах или пилоидных астроцитомах. Спинальные метастазы возникают у 30-40% больных на момент диагноза и наиболее часто встречаются на люмбосакральном и грудном уровнях, лучше определяются в T1 режиме с контрастным усилением, в сомнительных случаях производятся аксиальные срезы.[33]

Стоит отметить, что у маленьких детей с опухолью ЗЧЯ и распространенными метастазами необходимо проводить диффдиагностику с атипической тератоид-рабдоидной опухолью.[275]

1.6 Хирургические особенности удаления медуллобластом

Основными методами лечения детей с медуллобластомами на сегодняшний день являются: удаление опухоли, лучевая терапия, включающая краниоспинальное облучение, полихимиотерапия.[275]

Основной задачей хирургического удаления опухоли является максимальная резекция первичной опухоли с минимальным поражением неврологических функций с целью уменьшить объемный эффект, удалить живую опухолевую ткань, установить гистологический диагноз и восстановить ликвороток. Учитывая эффективность адьювантной терапии в настоящее время, полное микрохирургическое удаление должно осуществляться в пределах разумного риска.[81]

1.6.1 Положение пациента на столе

При подготовке больного к операции анестезиологами устанавливается температурный датчик, мочевого катетер, датчик инвазивного измерения артериального давления, а также центральный венозный катетер располагающийся в правом предсердии вплотную к верхней полой вене. Используется стандартный мониторинг: ЭКГ, кровяное давление, пульсаксиметр, измерение CO₂, количество перелитой и выделенной жидкости.[255]

Хирургия опухолей ЗЧЯ может проводится в положении сидя или лежа на боку, на животе. По мнению многих хирургов положение сидя имеет много преимуществ, но также имеются недостатки.[13, 28, 58, 64, 129, 159, 209, 258, 260] Во многих статьях рассматриваются методики снижения риска осложнений, сопутствующих сидячему положению[13, 26, 70, 79, 159, 170, 177, 200, 258], преимущества положений сидя и лежа.[105, 149, 187]

Преимуществами сидячего положения являются более тщательный гемостаз, что позволяет хирургу работать в сухом поле и возможность обильного

орошения операционного поля физиологическим раствором благодаря тому, что жидкости вытекают из раны наружу; более хороший хирургический обзор и лучшая ориентация в анатомических структурах; более легкий доступ к эндотрахеальной трубке, грудной клетке и верхним конечностям для анестезиолога; свободное диафрагмальное дыхание; возможность наблюдать за лицевыми мышцами при интраоперационной стимуляции черепно-мозговых нервов.[13, 159, 258, 282] Samii[282] и многие другие хирурги[28] считают, что диссекция и препаровка тканей могут быть произведены значительно лучше в сидячем положении.

К осложнениям положения больного «сидя» относятся: воздушная эмболия, нестабильность АД, включая гипотензию, снижение перфузионного давления во время операции в результате низкого артериального и венозного давления, отек языка и подсвязочного пространства. Положение на животе свободно от этих недостатков, однако создает сложности для нейрохирурга при расположении его со стороны головы пациента. Анатомическая картина оказывается «перевернутой», кровь в таком положении затекает в III желудочек. Положение на боку практически не используется, так как при этом крайне трудно определить сагиттальную плоскость структур ЗЧЯ, что ведет к сложностям в ориентации.[28, 58, 64, 129, 159, 209, 258, 260] Блестящий разбор этих осложнений выполнен в работах Porter и Lindroos.[151, 209]

Сторонники сидячего положения отмечают более низкие уровни летальности и неврологических осложнений, несмотря на повышенный риск воздушной эмболии[28, 105, 149, 187, 209, 215, 282], при этом считают, что риск анестезиологических осложнений может быть сведен к минимуму. Работы из Северной Америки[249] и Европы[112, 149, 154, 187, 245] подтверждают эту точку зрения.

1.6.2 Воздушная эмболия

Основной опасностью в положении сидя является повышенный риск развития воздушной эмболии. Частота воздушной эмболии по данным разных

авторов составляет от 13,6% до 76%. [26, 28, 83, 200, 209] Указываемая частота воздушной эмболии во многом зависит от чувствительности методов мониторинга и используемых критериев.

Некоторые авторы для уменьшения риска воздушной эмболии используют брюки от противоперегрузочного костюма (применяемые в военной авиации) для уменьшения венозного накопления в нижних конечностях. В эти брюки подается сжатый воздух под давлением около 40 мм рт. ст. Для диагностики эмболии воздуха в венозную систему в область пятого межреберного промежутка устанавливается прекардиальный доплеровский датчик, а также используется трансэзофагальная эхокардиография. [3, 255] Хотя ЭХО-КГ и прекардиальная доплер-ультрасонография признаны наиболее чувствительными методами для обнаружения воздушной эмболии [57, 170], они не всегда имеются в распоряжении анестезиолога. Поскольку не существует исчерпывающих клинических и лабораторных данных подтверждающих или опровергающих диагноз воздушной эмболии, для этой цели рекомендуется использовать сочетание различных методов мониторинга. [113, 149] В частности, Spektor [57, 255] рекомендует использовать комбинацию 3х физиологических характеристик: 1) падение CO_2 более 5 мм, 2) нарастание тахикардии более чем на 15%, 3) падение систолического давления более чем на 20%. Если два из этих событий продолжаются более 5 минут, считается, что имеет место воздушная эмболия.

В 1988 году Black с соавторами [28] проанализировали осложнения у 570 больных, возникающие в сидячем и лежащем положении. Воздушная эмболия возникла у 45% в сидячем положении против 12% в лежащем, хотя не было особых различий в летальности и неврологическом исходе. Авторы приходят к выводу, что выбор позиции зависит от предпочтений хирурга. Rath с соавторами [215] сравнили исходы в группе детей и взрослых, оперированных в сидячем положении (n=46) и в лежащем (n=214). Они указывают на более высокий процент воздушной эмболии и более длительный послеоперационный ИВЛ, но лучшую сохранность стволовых функций в положении сидя.

При подозрении на воздушную эмболию рекомендуется пережать яремные вены на шее, чтобы легче было определить место венозного кровотечения, а, значит, и аспирации воздуха, открытые вены прижигаются биполярной коагуляцией. Опускание головного конца операционного стола происходит только в случаях серьезного гемодинамического коллапса. Для профилактики воздушной эмболии следует тщательно промазывать воском края краниотомии и выпускники на кости.[3]

1.6.3 Хирургическое удаление медуллобластом

Хирургия преследует 4 цели: 1) восстановление ликвороциркуляции, 2) взятие гистологического материала на исследование, 3) снижение давления опухоли на критические структуры, такие как ствол мозга, 4) максимально возможная резекция опухоли с целью циторедукции.[158, 275]

Является общепризнанным тот факт, что макроскопически полное или субтотальное удаление ведет к лучшему прогнозу у больных. В идеале, чтобы выполнить максимально радикальное удаление опухоли без осложнений, эти больные должны оперироваться нейрохирургом имеющим опыт удаления опухолей ЗЧЯ и специализирующимся в детской нейрохирургии.[14] Тем не менее, только хирургическое удаление является неэффективным в лечении этих больных. В исторической серии Кушинга, опубликованной в 1925 году, из 61 пациента только 28 получили после операции локальное облучение и только 1 больной прожил более 3х лет.[19]

Прогресс хирургической техники (использование микроскопа, ультразвукового отсоса), анестезиологии и реаниматологии в значительной степени сказался на снижении операционной смертности, а также на повышении радикальности удаления опухоли (таблица 2).

Таблица 2. - Операционная летальность

Автор	год	Количество больных	Операционная смертность
Cushing H.	До 1930	60	32%
Алексеева В.С.	До 1959	65	12%
Park T.	1950-1973	75	20%
Hirsch J.	1964-1976	57	10,5%
Raimondi A.	1966-1977	51	8%
Park T.	1973-1980	60	0%
Jenkin D.	1977-1987	77	0%
Озеров С.С.	1993-1998	101	5%

1.6.4 Краниотомия

В зависимости от локализации опухоли в задней черепной ямке используют соответствующий доступ и соответствующую доступу краниотомию.

При локализации опухоли в области IV желудочка по средней линии используют срединную субокципитальную краниотомию. Голову больного фиксируют строго по средней линии со сгибанием в шейном отделе таким образом, чтобы расстояние между подбородком и вырезкой грудины составляло 2-2,5 см (приблизительно два пальца). Разрез кожи производят в затылочной области по средней линии от точки, расположенной выше большого затылочного бугра на 2-3 см, до уровня поперечного отростка СIII позвонка. Скелетируют чешую затылочной кости, а также заднюю дужку СI-СII позвонков. Трепанацию чешуи затылочной кости производят над большим затылочным отверстием. Хирургический доступ осуществляется через резекционную субокципитальную краниотомию или предложенную впоследствии костно-пластическую краниотомию.[87, 140] Костно-пластическая трепанация более физиологична, так как восстановление целостности затылочной кости позволяет воссоздать нормальные анатомические взаимоотношения и избежать сращения между ГМО и затылочными мышцами. Резекционную трепанацию используют при развитии

отека мозга в области ЗЧЯ. Верхняя граница трепанации проходит по нижнему краю поперечных синусов, наружные границы – по условной линии, идущей вертикально через срединные отделы гемисфер мозжечка, нижняя граница – край БЗО. При латерализации опухоли трепанация над гемисферой мозжечка может быть расширена в соответствующую сторону. При распространении опухоли ниже БЗО в спинальном направлении необходимо дополнительно резецировать заднюю полудугу С1 позвонка, а при необходимости и нижележащих позвонков.[5, 275]

При локализации опухоли в области гемисферы мозжечка проводят парамедианный доступ. Голова фиксируется строго по средней линии. Разрез кожи проводят линейно по условной линии, проходящей через центр мозжечка, от уровня большого затылочного бугра и до уровня 2 позвонка. Трепанация проводится непосредственно над гемисферой мозжечка от уровня поперечного синуса без вскрытия БЗО. Размер трепанации варьирует от размеров опухоли.

При локализации опухоли в мосто-мозжечковом углу используют ретросигмовидный субокципитальный доступ. Доступ осуществляют при повороте головы на 30 град в сторону локализации опухоли, голова немного наклонена вперед и набок. Производится линейный разрез кожи на 2-2,5 см медиальнее сосцевидного отростка и параллельно сигмовидному синусу. Этап отсечения мышц проводят при помощи монополярной коагуляции, что позволяет снизить капиллярное кровотечение. При рассечении мягких тканей может произойти повреждение затылочной артерии, которую коагулируют биполярным пинцетом. Далее производится скелетирование чешуи затылочной кости, что сопровождается вскрытием венозных выпускников, которые необходимо закрыть при помощи воска во избежание воздушной эмболии. Фрезевое отверстие накладывают в области астериона (точка схождения лямбдовидного, затылочно-сосцевидного, теменно-сосцевидного швов, на стыке 3 костей: затылочной, теменной и височной). Проводят костно-пластическую или резекционную трепанацию. Граница резекции кости сверху располагается на уровне прохождения поперечного синуса, латерально на уровне прохождения

сигмовидного синуса. Размер трепанационного окна обычно 3х3 см. При вскрытии воздушных ячеек сосцевидного отростка их тщательно промазывают воском или тампонируют кусочком жира или мышцами для профилактики ликвореи.[5]

1.6.5 Хирургический доступ

Твердая мозговая оболочка при срединном субокципитальном доступе вскрывается Y- образно или разрезом другой конфигурации (подковообразно, X-образно). Вскрытие ТМО должно быть достаточным для доступа к опухоли и для комфортного тщательного ушивания. Следует иметь в виду наличие у детей выраженного затылочного синуса, который следует перевязать сразу после разреза твердой мозговой оболочки.[5]

Сразу после вскрытия ТМО некоторые хирурги берут ликвор из большой затылочной цистерны на наличие опухолевых клеток.[275]

После вскрытия твердой мозговой оболочки по средней линии производится рассечение арахноидальной оболочки над опухолью и большим затылочным отверстием, миндалины мозжечка разводятся в стороны и обнажается вход в IV желудочек через отверстие Мажанди.[3]

При больших размерах опухоли, располагающейся в полости IV желудочка или в черве мозжечка, последний расширен и растянут на заднем полюсе опухоли. В таком случае производится рассечение мозговой ткани в области средней трети червя и на глубине нескольких миллиметров обычно обнаруживается опухоль. Рассечение нижнего червя нецелесообразно по двум причинам. Во-первых, это наиболее кровоснабженная область и уже на начальном этапе операции легко получить сильное кровотечение, что чревато кровопотерей и нарушением ориентировки. Во-вторых, по мнению ряда авторов повреждение нижнего червя связано с развитием мутизма.[210]

Для выполнения теловелярного доступа оба миндалика мозжечка сдвигаются латерально и вверх с помощью ретракторов для того чтобы освободить медиальные отделы церебелломедуллярной щели. РСА смещается

латерально (при этом необходима осторожность, чтобы не повредить и не сдавить артерию) и постепенно обнажается каудальная поверхность нижнего паруса мозжечка и *tela choroidea*, которая формирует нижнюю половину крыши IV желудочка. Ножка миндалика, которая соединяет миндалик с гемисферой мозжечка также смещается латерально. Коагуляция и рассечение сосудистого сплетения дает доступ к дну IV желудочка вплоть до Сильвиева водопровода, а дополнительное рассечение нижнего паруса – доступ к верхней части крыши IV и супралатеральному рецессу.[273]

При парамедианном доступе разрез твердой мозговой оболочки производят Х-образно. Далее коагулируется кора мозжечка над опухолью и на глубине, которую можно рассчитать по данным дооперационного МРТ головного мозга, обнаруживается опухоль.

При ретросигмовидном доступе осуществляют полулунный разрез твердой мозговой оболочки, основанием обращенным в сторону сигмовидного синуса. Для релаксации мозжечка используют вскрытие большой затылочной цистерны и аспирацию ликвора. Затем при помощи постепенной ретракции мозжечка входят в мосто-мозжечковую цистерну. Арахноидальная мембрана вскрывается микроножницами, ликвор аспирируется. Далее осуществляется подход к опухоли.[3, 5]

1.6.6 Удаление опухоли

Во время операции хирург может выявить прорастание опухоли через отверстие Мажанди. Опухоль выглядит как розовато-серая или фиолетовая масса, имеющая границу с нормальными тканями мозжечка. Во время операции можно увидеть метастазы которые имеют вид белого покрытия похожего на сахарную глазурь. Медуллобластома часто имеет богатое кровоснабжение из РІСА[275], которые делают петлю, проходя рядом друг с другом по средней линии, после чего отклоняются кзади и латерально. Ход РІСА необходимо проследить до резекции латеральных отделов опухоли с обеих сторон, так как они часто вовлечены в артериальную систему самой опухоли.[3]

Опухоль удаляется с помощью осторожного отсасывания или кускованием, поскольку в большинстве случаев имеет рыхлую структуру, также используется УЗ аспиратор. Сначала опухоль удаляется изнутри для увеличения рабочего пространства – проводится дебалкинг. Далее продолжается удаление опухоли вдоль задней стенки в краниальном направлении к водопроводу. Таким образом, достигнув краниальной части опухоли и верхних отделов IV желудочка, высвобождается ликвор. Затем проводится тщательная диссекция опухоли от окружающих структур, соблюдая крайнюю осторожность в области передней части опухоли, прилежащей к стволу. Однако для удаления тех участков опухоли, которые имеют тесное сращение с окружающими тканями, необходима микродиссекция. Опухоль удаляется до границы с нормальной тканью мозжечка.[275] Самым важным является наиболее ранняя визуализация дна IV желудочка для того, чтобы резекция опухоли не внедрилась вглубь ствола мозга. В ряде случаев медуллобластома не инфильтрирует дно IV желудочка, но в тех случаях, когда это происходит, хирург не должен углубляться в ствол мозга для тотального удаления опухоли, так как это чревато серьезными неврологическими последствиями - двустороннее поражение VI, VII нервов и еще более тяжелые последствия.[275]

Радикальность удаления медуллобластомы является одним из критериев стратификации пациентов на группы риска. С одной стороны максимальная резекция опухоли служит одним из критериев благоприятного прогноза, с другой стороны, при инфильтрации ствола головного мозга попытка полностью удалить опухоль может привести к тяжелым неврологическим нарушениям. Тактика оставления минимально возможного слоя опухоли, «припаянного» к дну IV желудочка, во избежание осложнений, является общепризнанной.[6] Часто опухоль возникает из мозгового паруса и не инфильтрирует дно 4 желудочка.[275] По данным Озерова опухоль инфильтрировала дно IV желудочка в 52% случаев: 28% в области писчего пера, 12% в области бокового выворота, 12% в области писчего пера и бокового выворота.

Также для минимизации риска развития неврологического дефицита после операции при удалении опухоли мосто-мозжечкового угла необходимо использовать нейрофизиологический мониторинг черепных нервов, особенно важна идентификация лицевого нерва.

Гемостаз осуществляется при помощи биполярной коагуляции и гемостатической марли. При проведении гемостаза крайне важно предотвратить повреждение самой РСА, ограничившись коагуляцией и пересечением только питающих ветвей.[3] Твердая мозговая оболочка ушивается герметично. Наложение швов на мышцы производят в 2-3 слоя, чтобы избежать послеоперационной ликвореи.[5]

1.7 Осложнения хирургического лечения

Описаны такие осложнения хирургии, как нарастание неврологического дефицита, гематома в ложе удаленной опухоли, асептический менингит, краниоцервикальная нестабильность[6, 261], транзиторный несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, инфекция и арезорбтивная гидроцефалия.[81]

1.7.1 Неврологические осложнения

В целом, хирургия ЗЧЯ имеет хорошие результаты в современную эпоху, неврологические осложнения составляют 5-10%.[275] В тех случаях, когда операция по удалению медуллобластомы проводится хирургами-экспертами в области детской нейрохирургии в подавляющем большинстве случаев возможно тотальное удаление опухоли без появления тяжелых неврологических осложнений, что было подтверждено на 3 уровне доказательности.[14]

В серии Озерова С.С. из 101 оперированных больных осложнения во время операции наблюдались в 6 случаях: у 2 пациентов возникло сильное кровотечение из синусов (затылочного и прямого), у 3 – нестабильная гемодинамика, 1 пациент скончался во время операции из-за невосполнимой кровопотери. Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 29 больных: у 9 была выявлена гематома в ложе удаленной опухоли (у 1 в сочетании с эпидуральной гематомой

теменной области), у 3 – менингит, у 7 – выраженное нарастание неврологической симптоматики, у 3 – раневая ликворея. Послеоперационная летальность составила 5%. Из 101 пациента 3 больных скончались вследствие повторного послеоперационного кровотечения с формированием гематомы в ложе опухоли, 1 пациент скончался от менингита, 1 пациент – в результате нарушения кровообращения в стволе головного мозга.[6]

Неврологические нарушения в отдаленном периоде по данным Института Кюри наблюдаются у 71% пациентов.[75] Из 45 пациентов у 26 выявлялась атаксия, у 18 пациентов - проблемы с написанием, у 11 - недостаточность черепных нервов, у 4 - моторный дефицит, у 1 пациента - эпилепсия.

1.7.2 Гидроцефалия

У большого количества пациентов с опухолью ЗЧЯ в клинической картине присутствуют симптомы окклюзионной гидроцефалии. В большинстве случаев дооперационная шунтирующая операция не является необходимой, так как введение кортикостероидов снижает внутричерепное давление до уровня, достаточного для выполнения хирургической операции на следующий день.[275] В случаях декомпенсации (сопор, брадикардия, нарушение дыхания) достаточным является установка наружного вентрикулярного дренажа. Дооперационная установка вентрикуло-перитонеального шунта не является лучшим методом, так как теряется контроль над количеством и темпом выведения ликвора из полости желудочков за пределы черепа, а также может способствовать распространению опухолевых клеток в брюшную полость. Тривентрикулостомия используется в некоторых центрах в качестве альтернативного лечения гидроцефалии.[275] В этом случае хирургическое лечение проводится в 2 этапа: 1 – разрешение окклюзионной гидроцефалии с помощью эндоскопической тривентрикулостомии[23], второй этап – хирургическое удаление опухоли спустя 2-3 дня. Однако из-за масс-эффекта в ЗЧЯ пространство между основной артерией и блоуменбаховым скатом может быть недостаточным для выполнения данной процедуры.[3] Другие считают, что контроль окклюзионной гидроцефалии может

быть достигнут высокими дозами кортикостероидов до операции. Кроме этого, следует отметить, что многие дети нуждаются в коррекции водноэлектролитного баланса в связи с длительными рвотами.[275]

В настоящее время нет консенсуса относительно оптимального лечения гидроцефалии у больных с медуллобластомами. 25-50% пациентов требуют установки шунта вскоре после операции из-за продолжающейся гидроцефалии, несмотря на разблокирование ликворных пространств. В некоторых случаях это может быть связано с краниоспинальным метастазированием, но в большинстве случаев причина не известна.[22, 275]

1.8 Стратификация

Прогноз при установлении диагноза медуллобластомы до конца XX века оставался крайне печальным. Иногда появлялись сообщения о больных с длительным периодом выживания [142, 220]. Начиная с середины XX столетия первые десятилетия лечения медуллобластом охарактеризовались растущим числом выживших в отдаленном периоде в результате постепенного наращивания интенсивности терапии зачастую ценой существенного ухудшения качества жизни.[218] В последние два десятилетия накопленные знания о клинических факторах риска, стратификация пациентов на различные группы риска позволили проводить контролируемую деэскалацию интенсивности терапии в клинических исследованиях. Твердо установленными факторами риска для неблагоприятного прогноза (ОВ и БРВ) являются метастазы на момент диагностики заболевания, размер остаточной опухоли, возраст ребенка, гистология опухоли (таблица 3) [157, 297].

Таблица 3. - Установленные факторы риска, влияющие на прогноз

Параметры	Аббревиатура	Объяснение	прогноз	Руководители исследований
1	2	3	4	5
Клинические параметры				
Возраст	<3-5 лет	Разделение детей по границе 3-5 лет	-	Packer 2003[193]

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Размер остаточной опухоли	S0	Нет остаточной опухоли	+	Zeltzer 1999[297] Lannering 2012[145]
	S1	Остаток опухоли $\leq 1,5\text{см}^2$	+	
	S2	Остаток опухоли $> 1,5\text{см}^2$	-	
	S3	Остаток опухоли инфильтрирует ствол мозга	-	
	S4	Остаток опухоли в полости ЗЧЯ	-	
M стадия	M0	Нет метастазов	+	Zeltzer 1999[297] Kortmann 2000[138] Taylor 2005[269]
	M1	«Микроскопические метастазы» (в ликворе найдены опухолевые клетки)	\pm	
	M2	Макроскопические интракраниальные метастазы	-	
	M3	Макроскопические спинальные метастазы	-	
	M4	Экстраневральные метастазы	-	
Биологические параметры				
Гистология	CMB	Классическая медуллобластома	\pm	Rutkowski 2005[237] Von Bueren 2011[281] Rutkwoski 2010[240] Leary 2011[148]
	DMB	Десмопластическая медуллобластома	+	
	MBEN	Медуллобластома с повышенной нодулярностью	\pm	
	LCMB	Крупноклеточная медуллобластома	-	
	AMB	Анапластическая медуллобластома	-	
Молекулярные группы	WNT	WNT сигнальный путь	+	Northcott 2011[182] Taylor 2012[266] Kool 2012[134]
	SHH	SHH сигнальный путь	\pm	
	3	Photoreceptor/GABAergic	-	
	4	Neuronal/Glutamatergic	\pm	

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Молекулярные маркеры	тус	Амплификация	-	Von Hoff 2010[283] Ryan 2012[242]
	17q+	Наличие мутации	-	Pfister 2009[206]
	В -катенин	Ядерное накопление соответствует WNT группе	+	Ellison 2005[63]
	TrkC	Высокий уровень мРНК	+	Grotzer 2000[94]

Радикальным удалением считается ситуация, когда интраоперационно и по данным послеоперационной МРТ не выявляется остатков опухоли. Субтотальным считается удаление, когда интраоперационно имелись остатки опухоли до 1,5см² и по данным МРТ на одном из срезов максимальная площадь остатка опухоли не превышает 1,5 см². Остальные случаи относятся к группе частичного удаления.[193]

К пациентам со стандартной (средней) группой риска относятся пациенты в возрасте от 3 лет на момент постановки диагноза с тотальным или субтотальным удалением (размер остаточной опухоли до 1,5см²), без макроскопических признаков метастазирования, с не-анapластическими и не-крупноклеточными медуллобластами по гистологии. Все другие пациенты относятся к группе высокого риска, включая грудных и детей младшего возраста.[92, 145, 160, 193, 237, 240, 283, 297]

Стандартную группу составляют 60-70% больных.

1.9 Стадирование

Для стадирования заболевания используется модифицированная шкала Chang С.Н.[40, 81] В течение последнего десятилетия было доказано, что Т компонент этой классификации не имеет прогностической роли и более не употребляется, при этом М компонент является наиболее важным для распределения больных по группам риска. Для стадирования пациентов необходимо проведение краниоспинального МРТ и исследование ликвора на

опухолевые клетки (таблица 4). Ранее для выявления метастазирования использовалась миелография.[54]

Исследование ликвора на опухолевые клетки в первые 14 суток после операции может приводить к ложноположительным результатам в результате наличия хирургического детрита. Оптимальным временем для исследования ликвора является период между 14 днем после операции и началом адьювантной терапии (не позднее 28 дня) (таблица 4). Более информативным является ликвор из люмбального субарахноидального пространства, чем вентрикулярный.[78]

Таблица 4. - Стадирование медуллобластом по шкале Chang

Стадия	Характер опухоли
T1	Опухоль < 3 см в диаметре
T2	Опухоль ≥ 3 см в диаметре
T3a	Опухоль > 3 см в диаметре и распространяющаяся в сильвиев водопровод или отверстие Люшка
T3b	Опухоль > 3 см в диаметре с инфильтрацией дна 4 желудочка и ствола мозга
T4	Опухоль > 3 см в диаметре, прорастающая в 3 желудочек через водопровод или ниже большого затылочного отверстия
M0	Метастазов нет
M1	Наличие опухолевых клеток в ликворе
M2	Интракраниальное распространение опухоли за пределами первичной локализации опухоли (в гемисфере мозжечка, по субарахноидальным пространствам, по оболочкам и желудочковой системе головного мозга)
M3	Распространение опухоли по спинальному субарахноидальному пространству
M4	Экстраневральные метастазы

Оценка послеоперационных спинальных МРТ является сложной и ненадежной, поскольку интраоперационные затеки крови в спинальное арахноидальное пространство, а также изменения МРТ связанные с люмбальными пункциями в ряде случаев трудно дифференцировать от метастазов после операции на протяжении 2 недель. Таким образом МРТ спинного мозга идеально выполнять до операции или в первые 48 часов после операции.[22, 81] На

сегодняшний день золотым стандартом диагностики опухолей задней черепной ямки у детей для точного стадирования заболевания является проведение МРТ головного и спинного мозга без и с контрастным усилением до хирургического лечения. Это исключает гипердиагностику спинального метастазирования, что нередко происходит при выполнении МРТ спинного мозга после операции.[30]

Интервал 24-72 часа после операции ограничен тем, что в послеоперационном периоде происходит накопление гемосидерина в зоне оперативного вмешательства и развитие глиоза мозговой ткани, что значительно затрудняет оценку радикальности.[193] В первые 48 часов после операции гемато-энцефалический барьер поврежден в наименьшей степени и накопление контрастного вещества неопухолевой тканью минимально. Предполагается, что ткань, накапливающая контраст в первые 48 часов, является опухолью, в то время, как после 48 часов это может быть как опухоль, так и травмированная мозговая ткань.[6]

В случаях существенных остатков опухоли, особенно у больных с отсутствием метастазов целесообразно обсуждать возможность second look операции, которая может быть выполнена либо сразу после первичной операции, либо в ходе дальнейшего лечения.

Стадирование в зависимости от наличия метастазов на момент постановки диагноза имеет принципиальное значение, что было доказано в многочисленных исследованиях. Начатое в 70-х годах мультицентровое исследование CCSG-942 показало более высокие показатели пятилетней БРВ у детей без метастазов (M0) - 59%, что существенно превышало этот показатель у детей с инициальными метастазами - 36%.[66] В исследовании НГТ'88/'89 5-летняя БРВ у детей со стадией M2/M3 составила 27%, что достоверно ниже, чем 51% у детей с M0/M1.

В исследовании CCG-921 у пациентов со стадией M2 – M4 вероятность 5-летней выживаемости составляла 40%, в то время как у больных с M1 – около 70%.[297] При этом различия в выживаемости пациентов со стадией M0 и M1 не были достоверными ($p=0,15$), что могло объясняться небольшим числом больных - 31 со стадией M1. В исследовании НГТ'91 исследование ликвора было проведено

лишь у 59% пациентов с медуллобластомой; клетки опухоли были обнаружены у 19% больных вне стадии M2/M3 и у 33% больных со стадией M2/M3. Как и в пилотном исследовании НИТ'88/'89, не было получено достоверных различий в вероятности выживаемости у больных с M0 и M1 стадиями.

В исследованиях НИТ'88/'89 и НИТ-SKK'87 среди 124 детей не было ни одного со стадией M4, а в исследовании НИТ'91 был зарегистрирован только 1 ребёнок с M4 из более чем 200 детей. Среди 169 включённых в исследование CCG-921 детей у 2 были обнаружены метастазы в костный мозг во время инициальной диагностики.[297] Так как и во всех остальных исследованиях, посвящённых опухолям мозга у детей стадия M4 встречалась очень редко, прогностическое значение экстракраниальных метастазов до сих пор чётко не определено.

1.10 Комплексное лечение медуллобластом

До 90-х годов послеоперационная краниоспинальная лучевая терапия с дозами в 36 Гр и бустом на заднюю ямку до 54-56 Гр повысило 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость с 0 до 50-60% у детей старше 3х лет. Впоследствии увеличение выживаемости еще на 10-15% было достигнуто за счет химиотерапии.[138, 284] Было доказано, что лучевая терапия без системной химиотерапии в дальнейшем приводит к высокому риску развития системных метастазов.[264] Клинические исследования, в которых применялась только лучевая терапия, показали, что у 22% пациентов с рецидивом были экстракраниальные метастазы, и это несмотря на улучшение локального контроля в пределах ЦНС.[274] Результаты исследования в Бостоне, где были обнаружены системные костные метастазы у 6 из 50 пациентов, которые получали лишь послеоперационное облучение, в то время как этого не было ни у одного из получавших химиотерапию 39 детей, также способствовали включению ПХТ в протокол.[264] Тем не менее, становится очевидным, что значительное количество выживших страдало от серьезных осложнений, включающих снижение когнитивных функций по 4 единицы IQ в год, нарушение роста,

эндокринных функций, снижение слуха, появление вторичных опухолей, что вело к значительному снижению качества жизни. Таким образом началась разработка новых протоколов для улучшения выживаемости при сокращении отдаленной токсичности.[8, 81]

1.10.1 Лучевая терапия

С середины XX века лечение медуллобластом с использованием лучевой терапии претерпело изменения, которые в последующем отразились на увеличении выживаемости. При облучении только ложа удаленной опухоли 10-летняя выживаемость составляла 5%, при дополнительном облучении длинника спинного мозга 10-летняя выживаемость увеличилась до 25%. При краниоспинальном облучении с увеличением дозы облучения на ЗЧЯ 10-летняя общая выживаемость достигла 53%. Стало очевидным, что целью облучения является не только область ЗЧЯ, но и вся краниоспинальная область от полюса лобных долей до конца спинного мозга.[143] Ежедневные дозы ЛТ колеблются от клиники к клинике и от протокола к протоколу. По данным Озерова у пациентов при проведении только ЛТ (КСО 35 Гр + буст на ЗЧЯ до 55 Гр) 3-летняя ОВ составила 70%, 3-летняя БРВ 50%.[6]

Хотя лучевая терапия является единственным наиболее эффективным методом лечения медуллобластом, при облучении больших объемов возможно развитие побочных эффектов и осложнений. Побочные эффекты лучевой терапии в отдаленном периоде выявляются с частотой от 25% до 60% случаев. Осложнения включают в себя когнитивные нарушения, нарушения функции гипофиза и щитовидной железы, радиоиндуцированные опухоли, сенсорную тугоухость, синдром мойя-мойя (прогрессирующая окклюзия внутренних сонных артерий).[174]

Многочисленные исследования ставили задачу уменьшить дозу и/или объем облучения в попытке снизить отдаленные осложнения радиотерапии, не снижая выживаемость. Для этого пациенты с диагнозом медуллобластома стратифицировали на группы риска, и в группе стандартного риска встал вопрос о

снижении дозы лучевой терапии. Во французском исследовании SFOP M4 была сделана попытка снизить объем лучевой терапии и исключить облучение на супратенториальную часть мозга. 6-летняя БРВ составила менее 20%, при этом 9 из 13 метастазов произошли в супратенториальной области, что доказало необходимость полного краниоспинального облучения. Первая попытка снижения дозы краниоспинального облучения была сделана в протоколе POG 8631/CCG923, который был открыт в 1986 году и набрал 136 пациентов.[55, 270] Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1 группа получала КСО 36 Гр, 2 группа 23,4 Гр. Протокол был закрыт преждевременно в 1990 году из-за статистически значимого возрастания рецидивов в группе 2 (67% и 52% соответственно). Было проведено большое исследование SIOP II, включавшее 364 пациента стандартной группы риска, рандомизированных на 4 группы, в которых пациенты получали 36 Гр и 24 Гр КСО с или без предварительной химиотерапии. Больные, получившие 35 Гр КСО имели лучший прогноз в то время, как пациенты, получавшие адьювантную химиотерапию и краниоспинальное облучение в дозе 25 Гр имели значительно худший прогноз.[20] Это исследование показало, что применение ПХТ до лучевой терапии не позволяет снизить дозы облучения без ухудшения показателей выживаемости.

С 1990 по 1994 год проводился протокол пилотного исследования CCG 9892 в котором изучался эффект снижения дозы до 23,4 Гр с параллельным введением винкристина и последующей поддерживающей химиотерапией согласно Филадельфийскому протоколу (винкристин, ломустин и цисплатин). Полученные хорошие результаты этого протокола (ЗБРВ 86% и 5БРВ 78%) легли в основу III фазы исследования CCG A9961.[191] Это рандомизированное исследование включало в себя 421 больного с медуллобластомами, которым проводилось краниоспинальное облучение в дозе 23,4 Гр с бустом на ЗЧЯ до 55,8 Гр. Все больные получали параллельно винкристин и затем были рандомизированы на две группы адьювантной химиотерапии: ломустин, винкристин, цисплатин и циклофосфан, винкристин, цисплатин. 5-летняя БРВ составила 81% и 86%, достоверных различий по ОВ и БРВ в обеих группах

получено не было.[190] Это было первым исследованием, которое доказало отличный клинический результат лечения, включающего в себя лучевую терапию в сниженных дозах с последующей ПХТ. С тех пор данная схема стала стандартом лечения для медуллобластом стандартной группы риска во всем мире.

Применение стереотаксической техники позволяет уменьшить объем лучевого воздействия при облучении ЗЧЯ. Недавно опубликованы результаты исследования, в котором использовалось трехмерное конформное стереотаксическое облучение для облучения задней черепной ямки, ограниченное ложем удаленной опухоли для уменьшения нейропсихологических последствий. Лечение состояло из краниоспинальной лучевой терапии 23,4 Гр, конформного облучения ЗЧЯ 35 Гр и облучения ложа опухоли до 55,8 Гр. Результаты лечения оказались сопоставимыми с полным облучением всей ЗЧЯ в дозе 55,8 Гр (5БРВ составила 83%). Важно отметить, что в данном протоколе объем облучения ЗЧЯ в дозе 55 Гр был снижен на 13% и проведено статистически значимое снижение дозы на височную область, среднее ухо и гипоталамус.[163]

Снижение дозы КСО до 24 Гр не увеличивает риск развития метастазов, но у этих больных также отмечается снижение IQ.[191, 221] Ряд исследователей произвели попытку снижения доз КСО до 18 Гр, что привело к появлению метастазов и также отмечались нейропсихологические нарушения в отдаленном периоде.[90, 121]

Таким образом, радиотерапия остается основным средством лечения больных с медуллобластомой. Является общепризнанным, что лучевая терапия должна начинаться не позже 4-6 недель после операции и продолжаться не более 50 дней, так как дальнейшее пролонгирование облучения ухудшает прогноз.[52, 268] Учитывая склонность медуллобластом к диссеминированию по ликворным путям, существующие стандарты лечения включают в себя краниоспинальное облучение с бустом на заднюю черепную ямку. Соблюдение стандартов лучевого лечения способствует повышению эффективности и улучшению прогноза заболевания и является краеугольным камнем в лечении медуллобластом. Так,

несоблюдение сроков начала лучевой терапии, сокращение дозы, перерывы в лечении более 2х дней ведут к ухудшению прогноза.[22]

Говоря о роли лучевой терапии, очень важно иметь ввиду качество ее выполнения.[38] При анализе литературы можно выделить следующие ключевые моменты оптимальной радиотерапевтической тактики:

1) ЛТ должна начинаться не позже 4-6 недели после хирургического лечения[52, 268];

2) Необходимо тщательное планирование поля облучения ЗЧЯ, ошибки в планировании ведут к увеличению частоты рецидива опухоли в ЗЧЯ;

3) Использование стереотаксической техники позволяет проводить облучение только ложа удаленной опухоли[202];

4) Современная конформная радиотерапия позволяет снизить дозы облучения на критические зоны мозга, в частности, на область внутреннего уха.[31] Большую роль может сыграть трехмерное конформное планирование и МРТ (IMRT- intensitymodulated radiotherapy);

5) имеется небольшое количество публикаций о результатах, полученных при томотерапии (helical tomotherapy), которая дает гомогенность дозы.[202] По данным Sharma[250] томотерапия является технически более простой и имеет очевидные дозиметрические преимущества перед трехмерной конформной радиотерапией и IMRT.

1.10.2 Протонотерапия

В настоящее время растет интерес к использованию протонотерапии в лечении медуллобластом. Она дает лучшее дозовое распределение и конформность облучения. Дозы облучения на здоровые ткани меньше при протонотерапии, что приводит к значительно меньшей нейротоксичности. St Clair[257] показал, что при протонотерапии на здоровые окружающие ткани попадают меньшие дозы облучения, особенно на сердце и внутреннее ухо по сравнению с обычной радиотерапией и IMRT. Недавние исследования на эту тему были опубликованы Miralbell с соавт.[169], в котором было продемонстрировано

значительное снижение дозы на тела позвонков и полное исключение облучения сердца и печени без снижения дозы на цель. Снижение дозы облучения тел позвонков ведет к снижению токсического влияния на костный мозг и улучшению показателя роста детей, что особенно важно в лечении детей младшего возраста и тех, кто получает высокодозную химиотерапию.[295] В другом исследовании было продемонстрировано снижение дозы облучения гемисфер мозга и глаз.[168] Таким образом, это открывает путь к снижению нейрофизиологических последствий облучения, особенно, в возрастной группе 4-8 лет.[162, 168]

1.10.3 Химиотерапия

Медуллобластома является чувствительной к химиотерапии опухолью.[6, 8] У большинства больных химиотерапия используется как вспомогательный метод лечения, хотя у грудных детей она часто применяется для отсрочки лучевой терапии или в качестве неоадьювантного метода у пациентов высокого риска.

1.10.3.1 Группа стандартного риска

Роль адьювантной химиотерапии в лечении медуллобластомы стандартного риска изучалась в 2х ранних рандомизированных исследованиях SIOP1 и CCG942. В исследовании SIOP1[262] стандартное краниоспинальное облучение проводилось у 286 больных, которые затем были рандомизированы на 2 группы: параллельное введение винкристина и адьювантная терапия ломустинном и винкристином или без химиотерапии. 5-летняя ОВ составила 53% и 10-летняя ОВ - 45% без разницы между двумя группами.[262] В те же годы в аналогичном исследовании CCG942 было получено статистически недостоверное увеличение 5-летней БРВ в группе с химиотерапией (59% и 50% соответственно), а 5-летняя ОВ в обеих группах составила 65%.[66]

Несмотря на то, что использование химиотерапии стало стандартной практикой, только в исследовании PNET3[267] была доказана статистически значимая роль химиотерапии. 197 пациентов были рандомизированы на группы больных получавших и не получавших химиотерапию до облучения. 5-летняя

БРВ составила 74% в группе с химиотерапией и 60% в группе получавших только лучевую терапию.[267] Тем не менее, ОВ не различалась по группам (таблица 5).

Таблица 5. - Исследования протоколов лечения медуллобластом стандартной группы риска у детей старше 3 лет. PCZ - procarbazine; VCR - vincristine; MTX - methotrexate; IFOS - ifosfamide; VP 16 - etoposide; CDDP - cisplatin; CCNU - lomustine; CBDCA - carboplatine; CPM - cyclophosphamide

Исследование	Годы проведения	Количество пациентов	Предлучевая ХТ х кол-во циклов	КСО ¹ (Гр)	Постлучевая ХТ х кол-во циклов	5БРВ %	Комментарии
1	2	3	4	5	6	7	8
SIOP II ^{2,3} [20]	1984-1989	40	-	35	-	60	Нет никаких преимуществ при предлучевой ХТ, снижение доз ЛТ с одновременным применением предлучевой ХТ не приносит положительных эффектов
		36	-	25	-	69	
		38	PCZ/ VCR/ MTX x 1	35	-	75	
		36	PCZ/ VCR/ MTX x 1	25	-	42	
POG 8631/CCG 923 ² [270]	1986-1990	44	-	36	-	67	Преждевременно закрыто из-за статистически значимого возрастания рецидивов в группе 2
		44	-	23,4	-	52	
CCG 9892 ⁴ [191]	1990-1994	65	-	23,4 + ежедневные VCR	CCNU/ CDDP/ VCR x 8	78	23% редуция доз цисплатина; 36% не завершили прием цисплатина из-за ототоксичности

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8
НИТ 91 ⁵ [138]	1991- 1997	64	-	35,2 + ежен едел ьно VCR	CCNU/ CDDP/ VCR x 8	78 (3Б РВ)	Включены нерандомизиро ванные пациенты
		94	IFOS/ CDDP/ HD MTX/ VP 16/ ARAC x 2	35,2	CCNU/CBDC A/VCR x 8 если неполная ремиссия или прогрессия	65 (3Б РВ)	
PNET 3 ⁶ [267]	1992- 2000	89	-	35	-	74	Разница статистически достоверна p=0.05
		90	VP 16/ VCR/ CBDCA/ CPM x 3	35	-	60	
COG A 9961 ⁷ [190]	1996- 2000	193	-	23,4	CCNU/ CDDP/ VCR x 8	81	ОВ и БРВ без статистически достоверной разницы; электролитные нарушения чаще наблюдались в группе с CCNU, инфекционные нарушения в группе с CPM
		186	-	23,4	CPM/ CDDP/ VCR x 8	86	

¹ - Буст на ЗЧЯ составлял 50-55,2Гр, ² - Пациенты низкого риска, ³ - Также включены дети в возрасте 0-3 года, ⁴ - Включены дети только в возрасте 3-10 лет, ⁵ - Пациенты с или без остаточной опухоли, включена стадия M1, не все пациенты были рандомизированы, ⁶ - Только M0 и M1, ⁷ - 23-35 Гр краниально

Роль пре- или постлучевой химиотерапии была проанализирована в немецком протоколе HIT91 (таблица 5).[138] В этом протоколе сравнивалось 2 группы пациентов, получавших ломустин, цисплатин и винкристин до и после лучевой терапии. БРВ был достоверно выше в группе постлучевой химиотерапии (78% против 65% соответственно), к тому же у пациентов в группе долучевой химиотерапии наблюдалось значительно более высокая миелотоксичность и в связи с этим больше перерывов в лучевой терапии.[138] Анализ отдаленных результатов лечения пациентов в этой группе показал значительно лучшую ОВ в группе с постлучевой химиотерапией.[284] Для больных с M0 стадией 10-летняя ОВ в группе с постлучевой химиотерапией составила 91% против 62% в группе больных с долучевой химиотерапией, а в группе с M1 стадией - 70% против 34%.

Несмотря на то, что использование химиотерапии в группе стандартного риска является общепризнанным, в последнее время производятся попытки отказа от химиотерапии путем изменения режима облучения. Недавно были опубликованы результаты использования гиперфракционированной радиотерапии в комбинации с уменьшением объема облучения ЗЧЯ, что продемонстрировало результаты аналогичные стандартному протоколу лечения.[221] Группой SFOP было выдвинуто предположение о том, что радиотерапия в режиме гиперфракционирования сможет дать увеличение биологически активной дозы на опухоль без увеличения токсичности на мозг, а уменьшение буста на ЗЧЯ приведет к уменьшению средней тотальной дозы на мозг. У 48 больных было проведено краниоспинальное облучение в дозе 36Гр по 2 раза в день, буст до 68 Гр на ложе удаленной опухоли. Результаты являются обнадеживающими – 6-летняя БРВ и ОВ 75% и 78% соответственно. Очень важно, что у этих больных значительно меньше стало ежегодное снижение уровня IQ (2 против 4,3), чем в стандартном протоколе.[221]

Вместе с тем в недавних исследованиях гиперфракционированная радиотерапия в дозе 36 Гр на краниоспинальную ось и 60 Гр на заднюю ямку 2 раза в день не выявила преимуществ перед традиционной схемой.[145]

Учитывая исследования биологии медуллобластом, будущие протоколы будут включать в стратификацию молекулярные маркеры. Европейское исследование медуллобластом стандартного риска, начатое осенью 2014 года, ставит задачи выделения группы низкого риска, в которой будет проводиться менее интенсивная химиотерапия (более короткая и содержащая ототоксический цисплатин в меньших дозах) и лучевой терапии в дозе до 18 Гр на краниоспинальную ось (с бустом на з.ч.я.) у больных с WNT медуллобластомой. В то же время планируется интенсификация терапии путем дополнения карбоплатина как радиосенсибилизатора для медуллобластом стандартной группы риска. Задачей исследования является уточнение тех параметров послеоперационного лечения, которые могут быть изменены в группе WNT медуллобластом без снижения уровня выживаемости.

1.10.3.2 Группа высокого риска

За последние десятилетия отдаленная выживаемость у больных с высокой группой риска увеличилась с 20-40% до 60-70%. [269, 284, 297] Тем не менее, прогноз для медуллобластом высокой группы риска до сих пор остается неудовлетворительным и отдаленные осложнения полностью не изучены.

Анализ результатов лечения пациентов высокой группы риска в исследованиях SIOP1 и CCG942 выявили необходимость проведения химиотерапии. Таким образом, усилия были сконцентрированы на определении правильной последовательности лечебных мероприятий и наиболее эффективной комбинации лекарственных препаратов. Первые данные, полученные в протоколе HIT91, показали, что 3-летняя БРВ значительно выше при начале лечения с лучевой терапии. [15, 138] Тем не менее, эта разница нивелировалась в оценке долгосрочных результатов. [38] Последовательность методов лечения также исследовалась в протоколе POG9031, в котором пациенты рандомизировались в группы пре- и постлучевой химиотерапии, разница по результатам 2-летней БРВ не получена (таблица 6). [263]

Таблица 6. - Исследования протоколов лечения медуллобластом высокой группы риска у детей старше 3 лет. HD MTX high-dose methotrexate; CDDP cisplatin; CCNU lomustine; CBDCA carboplatine; CPM cyclophosphamide; IFOS ifosfamide; VP 16 etoposide; VCR vincristine; ARAC cytarabine; TPT topotecan

Исследование	Годы проведения	Кол-во пациентов	Предлечева я ХТ х кол-во циклов	КСО ¹ (Гр)	Постлечева я ХТ х кол-во циклов	5БРВ	Комментарии
POG 9031 [263]	1990 - 1996	114	CDDP/ VP 16 x 3	40	CPM/ VCR x 8	78 (2БР В)	Ответ на ХТ коррелирует с исходом
		112	-	40	CDDP/ VP 16 x 3 затем CPM/ VCR x 8	80 (2БР В)	
НIT 91 [138]	1991 - 1997	40 ³	-	35,2 + ежедневн о VCR	CCNU/ CDDP/ VCR x 8		Для 2 групп М1 65% БРВ, М2-3 30% БРВ
			IFOS/ CDDP/ HD MTX/ VP 16/ ARAC x 2	35,2	CCNU/ CBDCA/ VCR x 8 если неполная ремиссия или прогрессия		
SJMB-96 ⁴ [77]	1996 - 2003	48	-	36-39,6	TPT/ CPM/ CDDP/ VCR с ПСКК	70	54% составлял классический тип

¹ - Буст на ЗЧЯ составлял 54-55,8Гр, ² - Инфильтрация ствола была одним из факторов включения в группу высокого риска, ³ - Количество пациентов по группам не предоставлены, ⁴ - Включены М1-3 пациенты и М0 с прогрессией заболевания по МРТ после облучения. М0-1 получали КСО 36 Гр, М2-3 39,6 Гр

Современные исследования сфокусированы на улучшении прогноза в этой группе больных путем интенсификации радио- и химиотерапевтических режимов. Gandola с соавт. опубликовали результаты лечения серии больных с метастатической МБ, у которых проводилась долучевая химиотерапия с последующей гиперфракционированной акселерированной радиотерапией (HART).[80] Химиотерапия состояла из метотрексата, этопозиды, циклофосфида и карбоплатина в течение 3х месяцев. HART проводилась в дозе 39 Гр на краниоспинальную ось (2 раза в день по 1,3 Гр) и буст на ЗЧЯ до 60 Гр (2 раза в день по 1,5 Гр). Пациенты с персистирующими метастазами после HART получали 2 курса высокодозной химиотерапии с поддержкой периферическими стволовыми клетками ПСКК. 5-летняя БРВ и ОВ по сравнению с другими протоколами оказалась выше и составила 72% и 73% соответственно.

Так же впечатляющими являются результаты недавнего исследования GPOH MET-NIT 2000-AB4 trial (ClinicalTrials.gov/NCT00303810) для больных с метастатическими медуллобластомами в возрасте от 4 до 21 года (123 человека) с 5 БРВ и ОВ 60% и 70% соответственно. В данном исследовании использовался режим неоадьювантной химиотерапии с последующей гиперфракционированной краниоспинальной радиотерапией и поддерживающей химиотерапией.

Менее оптимистичны данные исследования, в котором проводилась долучевая химиотерапия с последующей высокодозной гиперфракционированной краниоспинальной лучевой терапией.[15] Химиотерапия состояла из 5 альтернирующих месячных циклов цисплатина, циклофосфида, этопозиды, винкристина и карбоплатина, этопозиды с последующей гиперфракционированной краниоспинальной лучевой терапией в 40 Гр с бустом на ложе опухоли в 72 Гр (2 раза в день по 1 Гр). Тем не менее, результаты оказались разочаровывающими с 5 БРВ и ОВ 43% и 52% соответственно, что соответствовало исторической контрольной группе.

Группа StJude опубликовала данные краниоспинального облучения с последующей высокодозной химиотерапией с поддержкой ПСКК.[77] 48 пациентов получили дозу краниоспинального облучения 36-39 Гр с

последующими 4 циклами высокодозной химиотерапии на базе циклофосфида и с поддержкой ПСКК. 5-летняя БРВ и ОВ составила 70%.

Во II фазе COG исследования было показано, добавление карбоплатина к радиотерапии в дозе 36 Гр в качестве радиосенсибилизатора с последующей поддерживающей химиотерапией является допустимой, что приводит к уровню выживаемости БРВ и ОВ 66% и 80% соответственно.[120]

Во всех последних исследованиях, в которых были получены хорошие результаты, использовалось краниоспинальное облучение в дозе 36-40 Гр с бустом на заднюю ямку и на солидные метастазы; это говорит о том, что отсутствует возможность для снижения доз лучевой терапии до выявления новых прогностических факторов.

Ясно, что в настоящее время отсутствует стандартная схема химиотерапии, даже несмотря на то, что есть общее понимание эффективности химиотерапии у этих больных. Текущее COG исследование подчеркивает роль карбоплатина в качестве радиосенсибилизатора, а также эффект retinoic acid в двойном слепом исследовании. Будущее исследование SIOP должно ответить на вопрос о значимости гиперфракционированной аксилированной (hard) радиотерапии, а также роль высокодозной химиотерапии. В настоящее время также ведется протокол Head Start III в который включены дети младше 10 лет с высокой группой риска. Кроме этого, вскоре в этой группе больных будут исследованы методы таргетной терапии, особенно в прогностически неблагоприятных подгруппах.

1.10.4 Таргетная терапия

Много надежд возлагается на приближающуюся эру таргетной терапии. Впечатляющие результаты применения SHH ингибиторов у единичных пациентов стимулировали переход к III фазе клинических исследований.[35, 211, 233, 293] Тем не менее, на животных моделях выявлена задержка роста в результате воздействия таргетных препаратов, в частности IGFR1-P13, что необходимо

сопоставить с аналогичными осложнениями при традиционных методах лечения.[132]

В настоящее время идут исследования II-III фаз таких терапевтических агентов как Висмодегиб (SHH путь активации), Бевацизумаб (VEGF), типифарниб (RAS), дабрафениб (BRAF).[74, 156, 298]

1.11 Рецидивы медуллобластом

Результаты исследований по протоколам HIT '88/'89 2 и SIOP I и II показали, что локализация опухоли при рецидиве у 60% пациентов совпадала с первичной. Отдифференцировать рецидив опухоли от постлучевого некроза возможно при помощи МРТ-спектроскопии, ПЭТ, SPECT.[158]

Рецидив медуллобластомы в группе больных, не получавших лучевую терапию (маленькие дети), может быть успешно лечен с помощью лучевой терапии.[18, 237] В то время как рецидив у больных, получавших лучевую терапию в качестве первичного лечения, ведет к значительно худшему прогнозу (ОВ 5%).[297]

Было предложено множество различных схем, включающих высокодозную химиотерапию (с или без поддержки аутологичными периферическими стволовыми клетками), метрономную низкодозовую химиотерапию, темозоломид, бевацизумаб, иринотекан и др. [61, 207] В то время как непосредственный ответ опухоли на лечение был выявлен у значительной части больных, отдаленный результат остается неудовлетворительным.

У некоторых больных с рецидивами без метастазов хороший результат может быть получен с помощью мультимодальной терапии, включающей повторную операцию и повторное локальное облучение.[21, 244]

1.12 Отдаленные последствия

Несмотря на то, что в последние десятилетия растет выживаемость пациентов с медуллобластомами, нарастает озабоченность по поводу отдаленных последствий такого лечения. Значительная часть осложнений связана либо с разрушением ткани мозга непосредственно опухолью или сопутствующей

гидроцефалией, либо в результате хирургического лечения, облучения и химиотерапии.

Выяснилось, что отдаленные осложнения комплексного лечения включают в себя когнитивные нарушения [173, 221], неврологический дефицит, вызванный ростом опухоли или хирургическим вмешательством [75, 188, 210], эндокринологические нарушения, связанные с облучением гипоталамо-гипофизарной оси (недостаточность гормона роста, ПППР или задержка полового развития, гипотиреоз, гипокортицизм) [75, 108], сенсорная тугоухость вследствие радиотерапии и ототоксической химиотерапии [145, 190], образование вторичных опухолей - наиболее часты злокачественные глиомы и менингиомы, вызванные облучением или химиотерапией [75, 194], синдром мойя-мойя [275] и др.

1.12.1 Поражение мозжечка

Мозжечок тесно соединен с корой головного мозга через хорошо миелинизированные тракты.[213] Давно известно, что неокортекс оказывает обширное и функционально разнообразное нисходящее влияние на мозжечок, в то же время до недавнего времени считалось, что восходящее влияние мозжечка нацелено исключительно на моторную зону коры головного мозга.[29, 213] В соответствии с этими анатомическими представлениями функциональная роль мозжечка сводилась к регулировке координации движений. Последние исследования поколебали эту точку зрения.[29] Исследования на приматах выявили наличие связей между мозжечком и обширными кортикальными зонами, включающими префронтальную и заднюю теменную ассоциативные зоны [259], что подтверждается данными МРТ, выполненными у людей[29, 99]. Методом DTI (diffusion tensor imaging based tractography) показано наличие связей между зубчатым ядром, основным источником восходящих влияний из мозжечка, и префронтальной и теменной областями.[213] Постепенно накапливающиеся данные о немоторных функциях мозжечка позволяют предположить, что когнитивные нарушения, возникающие в результате повреждений мозжечка, могут возникать в результате нарушений церебелло-кортикальных связей.[10,

167] Подобно тому, как мозжечок регулирует скорость, силу, ритм и точность движений, он регулирует скорость, последовательность и слаженность мышления.[247]

По данным МРТ у пациентов после локального повреждения мозжечка вследствие удаления опухоли было выявлено уменьшение плотности серого вещества коры головного мозга [44], а также уменьшение фракционной анизотропии (FA) в определенных областях, коррелирующей со степенью когнитивных нарушений. [176, 234, 254] Такие изменения чаще всего возникают контрлатерально по отношению к мозжечковым повреждениям, что соответствует анатомическим представлениям о перекресте проводящих путей. Кроме этого было показано, что когнитивные функции наиболее тесно связаны с латеральными отделами гемисфер мозжечка [128], а нижний червь имеет функциональную связь с областями мозга, отвечающими за высшие психические функции.[243]

Появилось предположение, что мозжечок играет критическую роль в психомоторном развитии, и раннее повреждение мозжечка может приводить к нарушению в развитии соответствующих областей полушарий головного мозга – феномен называемый *developmental diaschisis*. [288] Выявлена связь между антенатальным повреждением мозжечка и уменьшенным объемом контрлатеральной коры головного мозга [150], а отдаленные двигательные, когнитивные и психические последствия пациентов коррелировали с объемами определенных областей коры головного мозга, определяемые по данным МРТ.[150]

1.12.2 Нарушение высших психических функций

Одной из главных у пациентов с медуллобластомой является проблема нарушений высших психических функций.[221] Рядом исследователей подтверждено, что нейропсихологические нарушения (апраксии, нарушения реципрокной координации, нарушения памяти, дефекты «пространственных функций», нарушения зрительного гнозиса) выявляются и у больных, перенесших

операцию на мозжечке без проведения последующей лучевой и химиотерапии. [234, 254] Тем не менее, нельзя исключить, что выявляемые эффекты частично могут быть связаны с гидроцефалией и повышением ВЧД, так как это оказывает прямое токсическое влияние на перивентрикулярное белое вещество из-за сниженной перфузии и отека. [107, 246, 294]

Наиболее уязвимыми функциями являются скорость мышления, тонкая моторика, рабочая память и внимание.[86, 197] Со временем выраженность этих эффектов может нарастать[60], что неблагоприятно сказывается на школьной успеваемости, возможности решения проблем в повседневной жизни, ведет к проблемам в самообслуживании и снижению качества жизни.[65]

У детей IQ снижается на 3-4 пункта в год, что коррелирует с данными нейровизуализации.[197] Было обнаружено, что более значительное снижение уровня IQ наблюдается у тех детей, которые были выше по уровню перед началом лечения. Тем не менее, даже у тех детей, у которых IQ не понизился со временем, выявлялись нарушения внимания и концентрации.[221]

Дети, у которых выявляется снижение стандартизированных IQ уровней, теряют полученную информацию. Тем не менее, они могут усваивать новую информацию, но медленнее по сравнению со сверстниками. Нарушение таких основных когнитивных функций как память, внимание и скорость мышления являются первичными в каскаде дальнейших отклонений. [175, 197]

Кроме этого, у больных с медуллобластомами всегда имеются поведенческие и психологические нарушения, такие как неадекватное социальное поведение, тревога, депрессия, которые влияют на социальную адаптацию и межличностные навыки. [203, 296]

Основные факторы риска развития нейрокогнитивных нарушений включают в себя:

- 1) Возраст пациента.

Доказано, что чем раньше возникает поражение мозга терапевтическими агентами, тем глубже и более генерализованными являются когнитивные нарушения. Поражение мозга, вызванное самой опухолью, лучевой и

химиотерапией, затормаживает физиологическое развитие структур и функций головного мозга, что ведет к нарушению способности к развитию новых навыков, что в свою очередь нарушает когнитивное развитие.[176] В исторической серии Chin (1984) о влиянии возраста в момент начала лечения на отдаленные нейрокогнитивные последствия у детей с медуллобластомами, получавших после операции только лучевую терапию, выяснилось, что дети до 7 лет имели серьезные проблемы в обучении, тогда как у детей старше 8 лет не было никаких серьезных интеллектуальных дефектов, нарушений речи, чтения или письма, и они учились наравне со сверстниками в школе.[42]

2) Инфильтрация опухолью нормальной мозговой ткани, сдавление мозговых структур, травма во время хирургического вмешательства.

Учитывая то, что когнитивные и нейрофизиологические функции непосредственно связаны с мозжечком, эти нарушения могут возникать от первичного воздействия опухоли или хирургического разрушения этих структур. Мозжечок играет важную роль в осуществлении высших когнитивных функций, так как имеет реципрокные связи с лобными долями в результате нарушения которых возникает нарушение речи, языка, коммуникативных способностей, управляющих функций, оптико-пространственных функций, организации и планирования поведения.[195, 216]

3) Гидроцефалия.

Опухоли ЗЧЯ, мозжечка и ствола мозга могут вызывать окклюзионную гидроцефалию на уровне 4 желудочка. Это оказывает общее воздействие на головной мозг и вызывает неспецифические когнитивные нарушения, которые добавляются к функциональным нарушениям, специфичным для поражения структур ЗЧЯ.[103]

4) Лучевая терапия.

Наиболее выраженные когнитивные нарушения у детей с опухолями мозга связаны с проведением лучевой терапии. Пациенты, получавшие краниоспинальную лучевую терапию в значительно большей мере испытывают

проблемы в школьном обучении, чем другие дети с опухолями головного мозга. Худший результат умственного развития связан с большими дозами лучевой терапии и большим объемом облучения головного мозга, а также с более ранним возрастом начала лучевой терапии. Негативный эффект лучевой терапии начинает сказываться спустя год после окончания лечения и нарастает со временем. Выявлено, что у больных младшего возраста происходит моментальное снижение IQ, которое продолжается со временем, в то время как у более старших детей снижение уровня IQ начинается спустя 2 года после лучевой терапии.[119, 173]

5) Чувствительные и двигательные нарушения.

Подобный дефицит оказывает крайне негативное влияние на процесс обучения и естественное развитие умственных способностей.[197]

Наличие таких негативных факторов, как неврологические нарушения, менингит, инфекции, повторные операции достоверно коррелируют с дефицитом IQ после лечения. При регрессионном анализе наличие неблагоприятных факторов было статистически значимым (отношение шансов 11,53; 95% ДИ, 1.65-116.58; $P = 0,009$). Таким образом, исследование нейрокognитивных последствий лечения для детей с медуллобластомой должны включать в себя анализ послеоперационного неврологического дефицита.[125]

Учитывая комплексность и вариабельность этих нарушений, больному должна осуществляться комплексная реабилитация, включающая занятия с логопедом, трудотерапию, физиотерапию, психотерапия и специальные образовательные программы. Необходимо регулярное исследование когнитивного развития и успеваемости таких детей, так как эти проблемы могут возникнуть в отдаленном периоде.

В последнее время нарастает количество исследований, направленных на компенсацию нейропсихологических нарушений. Примерами могут служить фармакотерапия[45], когнитивные реабилитационные программы в госпиталях - программы внутрибольничной нейропсихологической реабилитации[36], домашнее компьютеризированное обучение[104] и ЛФК[50].

1.12.3 Мутизм

Непосредственным осложнением нейрохирургического вмешательства помимо ликвореи, инфекционных осложнений, псевдоменингоцеле, является развитие мутизма.[224] Среди неврологических осложнений синдром задней черепной ямки заслуживает особого внимания, так как он поражает до ¼ пациентов и представлен мутизмом, нарушениями глотания, туловищной атаксией, эмоциональной лабильностью. Мутизм – это единственное осложнение, которое является «чумой» для нейрохирургов XXI века.[275]

Мозжечковый мутизм – состояние полного отсутствия или снижения речевой функции, которое не связано с афазией или нарушением сознания, наступающее после оперативного вмешательства в области мозжечка.[10, 217] Также описаны случаи мутизма, возникающие при травмах[76], дегенеративных болезнях[76], кровоизлияниях[12, 287], инфекциях субтенториальной области[279].

Мутизм встречается у 7-31% детей, перенесших операцию в области мозжечка, ствола мозга и IV желудочка.[6, 97] Мутизм проявляется в виде отсутствия или снижения речевой активности и эмоциональной апатией. Мутизм не возникает сразу после операции, эти симптомы обычно появляются в течение 24-72 часов после операции – пациенты сначала становятся возбудимыми, а затем заторможенными.[208, 224] Эти симптомы могут частично регрессировать в течение нескольких дней или недель, но могут продолжаться в течение месяцев, и обычно связаны с длительными нейрокогнитивными нарушениями. Чаще всего первыми восстанавливаются спонтанные эмоциональные реакции (плач, смех), затем единичные звуки, слова. К настоящему времени не известен ни анатомический базис, ни патофизиология мутизма, хотя имеются несколько теорий. В одной из теорий приводятся данные о роли повреждения дентато-таламо-кортикальных трактов. В настоящее время не существует никакого специального лечения мутизма.[136, 196, 224, 275]

Факторами риска развития мутизма считается: рассечение червя мозжечка при хирургическом доступе[210], размер опухоли более 5 см[39], инфильтрация

опухолью дна IV желудочка, гистологический диагноз медуллобластомы[136]. Считается, что уменьшить риск возникновения мутизма может использование теловелярного доступа, который не связан с рассечением червя.[97] Среди других факторов можно отметить леворукость, локальное повреждение правого церебелло-таламо-кортикального тракта[147] и ретикулярной формации[158].

1.12.4 Эндокринологические нарушения

По данным различных авторов, эндокринные нарушения выявляются у 52-100% выживших больных.[75, 89, 146] Высокая частота гормональных расстройств, а также возможность их коррекции современной медикаментозной терапией делает их диагностику особенно актуальной. Ни локальное воздействие опухоли, ни операция по ее удалению не приводят к эндокринным расстройствам, они обусловлены последующей лучевой и химиотерапией.

Существующие методики облучения включают в себя краниоспинальное облучение и буст, полностью охватывающий объем ЗЧЯ. Так как диэнцефальная область локализуется в непосредственной близости от ЗЧЯ (у ее верхнепереднего края), на нее приходится большая часть дозы облучения. Использование конформного облучения ЗЧЯ с целью защитить внутреннее ухо часто приводит к повышению дозы облучения на гипоталамус.[31]

Облучение гипоталамуса приводит к развитию гипопитуитаризма, спинальное облучение и ПХТ приводят к первичному поражению щитовидной железы и гонад.[108]

Наиболее чувствительной к повреждающему воздействию краниального облучения является функция гормона роста, за которой выпадают ТТГ и гонадотропная, в последнюю очередь развивается дефицит АКТГ.[141, 251] Степень гипопитуитаризма зависит от нескольких факторов: доза облучения, время после лучевой терапии, а также возраст пациента на момент терапии. Облучение в дозе 18-24 Гр вызывают нейросекреторную дисфункцию ГР, более 30 Гр изолированную недостаточность ГР, при дозе более 40-50 Гр развивается множественная недостаточность гормонов передней доли гипофиза.[141, 153]

Несахарный диабет вследствие лучевой терапии как правило не развивается. Дети более чувствительны к лучевой терапии, чем взрослые.[252] Лучевое поражение гипоталамуса является следствием прямого повреждения нейронов[51], однако помимо прямого поражения клеточных ядер определенную роль играют сосудистые нарушения, что объясняет развитие отсроченных эндокринных нарушений.[152] Нарастание эндокринных нарушений спустя годы после облучения (по данным литературы до 10 лет) обуславливает необходимость наблюдения эндокринологом пациентов длительно время после завершения терапии.[152]

1.12.4.1 Нарушения процессов роста

Снижение скорости роста и низкий конечный рост – хорошо известное отдаленное последствие лечения краниального и краниоспинального облучения. Одной из основных причин нарушения роста является дефицит гормона роста. Недостаточность гормона роста наблюдается у 40-93% выживших с МБ.[72, 75, 146] Негативное влияние на рост пациентов также могут оказывать недостаточность гормонов щитовидной железы и раннее половое созревание, приводящее к преждевременному закрытию ростовых зон. Помимо дефицита ГР, который компенсируется заместительной терапией препаратами ГР, выраженное негативное влияние на конечный рост больных оказывает КСО, вызывающее деструкцию ростовых пластин в позвонках.[248]. По данным Shalet с соавторами спинальное облучение в дозе до 27 до 35 Гр приводит к потере 9 см конечного роста, если лечение проводилось в 3 года, 7 см при облучении в 5 лет и 5,5 см при облучении в 10-летнем возрасте. Другими негормональными факторами, влияющими на рост, являются интенсивная химиотерапия (особенно в поддерживающем режиме) и нарушения питания в процессе лечения.[186] По данным литературы химиотерапия может нарушать синтез ИРФ-1 в печени и непосредственно влиять на рост костей.[49] Применение препаратов карбоплатина, хорошо проникающего через гемато-энцефалический барьер, может приводить к недостаточности гормона роста у необлучавшихся больных.[227]

Клинически дефицит гормона роста обычно начинает проявляться через 1-2 года после окончания терапии и проявляется в первую очередь снижением темпов роста. Наблюдение детей в катамнезе включает в себя антропометрические показатели: рост, вес, расчет скорости роста, ИМТ (индекс массы тела), длина нижнего сегмента, размах рук, оценка полового развития по Таннеру. Исследование проводится каждые 6 месяцев до момента достижения конечного роста или половой зрелости, затем раз в год. Лабораторные тесты включают в себя: уровень ИРФ-1, костный возраст, при подозрении на недостаточность ГР проводятся стимуляционные тесты (инсулин, клонидин, глюкагон).[253]

Конечный рост детей с медуллобластомой, не получавших гормон роста, по данным литературы составляет около -2,9 SDS (около 145 см для девочек и 155 см для мальчиков)[131], но и на фоне терапии конечный рост по данным международной базы KIGS составляет -1,9 SDS.[214] Это обуславливает важность своевременной диагностики и терапии соматотропной недостаточности у детей с медуллобластомой. Значительно улучшить ростовой прогноз позволяют также протоколы со сниженной дозой спинального облучения.[292]

Лечение дефицита гормона роста состоит в заместительной терапии генноинженерным гормоном роста в дозе 0,033 мг/кг массы тела ежедневно. В настоящее время по данным многочисленных исследований не выявлено влияния заместительной терапии на увеличение частоты рецидивов опухоли, поэтому по мнению большинства экспертов лечение может начинаться через 1-2 года после завершения онкологического лечения при отсутствии признаков рецидива.[228, 253] Средняя продолжительность терапии составляет 4 года (от 1 до 11 лет).[75]

1.12.4.2 Патология щитовидной железы

Нарушение функции щитовидной железы при лучевой терапии возникает у 6-65% пациентов.[17, 75, 146] Наиболее часто развивается гипофункция щитовидной железы. У ряда пациентов может возникнуть изолированный центральный гипотиреоз в результате краниального облучения, несколько чаще развивается первичный гипотиреоз в результате спинального облучения и

возможно воздействия химиотерапии.[229] По данным литературы, частота первичного гипотиреоза после лечения медуллобластомы может составлять 28-83%.[42, 155, 204] Снижение дозы КСО, а также режим гипофракционирования по сравнению с обычным режимом может уменьшить риск развития патологии щитовидной железы.[42, 219]

Клинические симптомы гипотиреоза включают в себя нарушение процессов роста, вялость, сонливость, нарушения памяти, ухудшение мыслительных процессов, сухость кожи и волос, выпадение волос, отечность, брадикардию, запоры. Наиболее часто гипотиреоз развивается в течение 4 лет после окончания ЛТ. [178]

Заместительная терапия тиреоидными гормонами производится приемом левотироксина 1 раз в день в дозе 0,05-0,15 мг.[47]

Облучение области щитовидной железы также увеличивает риск развития доброкачественных аденом[219] и рака щитовидной железы и реже – гипертиреоза Грейвса.[27, 117, 118] Симптомы гипертиреоза включают в себя непереносимость тепла, тахикардию, низкий вес, эмоциональную лабильность, гиперфагию и мышечную слабость.

Рекомендации по ежегодному эндокринологическому обследованию включают в себя физикальный осмотр с оценкой возможных симптомов нарушения функции щитовидной железы: рост, вес, состояние кожи, волос, УЗИ щитовидной железы. Уровень Т3, Т4 и ТТГ оценивается каждый 6 месяцев.[178]

По данным многочисленных исследований, снижение уровня ТТГ до нормальных значений на фоне терапии левотироксином достоверно снижает риск развития рака щитовидной железы у получавших облучение.[222]

1.12.4.3 Половые нарушения

Половые нарушения у детей могут включать в себя преждевременное половое развитие (ППР), задержку полового развития и гипогонадизм. Прогноз зависит от возраста на момент лечения, сочетания лучевой и химиотерапии, доз

радиотерапии. Половые нарушения могут быть выявлены через год после окончания радиотерапии.

По данным различных исследований, у детей после краниального облучения пубертат наступает на 0,5-1,5 года раньше, чем в здоровой популяции.[144, 185, 286]

ППР определяется как развитие вторичных половых признаков до возраста 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков в сочетании с быстрым ускорением роста. При дозах облучения 18-24 Гр ППР развивается в основном у девочек[56, 212], дозы более 24 Гр могут вызвать ППР у обоих полов.[278] Ранний или преждевременный пубертат развивается как правило на фоне дефицита гормона роста, что приводит к низкому конечному росту. Эти нарушения должны активно выявляться врачами, т.к. родители пациентов обращаются к специалистам, когда, как правило, терапия уже неэффективна. Лечение ППР заключается в назначении депо-формы аналогов гонадолиберина.

Помимо ППР, краниальное облучение может приводить к задержке пубертата и центральному гипогонадизму. Парадоксально, но у пациентов с ППР в дальнейшем в результате отсроченного воздействия лучевой терапии может развиваться гипогонадизм. Пороговой дозой развития гипогонадизма является 35-40 Гр[46], хотя некоторые указывают и 50 Гр.[172] По данным Constone с соавторами частота гипогонадизма после краниального облучения различных опухолей мозга составляет 61%.

Задержка полового развития может быть констатирована, если вторичные половые признаки не развиваются в возрасте 14 лет для мальчиков и 13 лет для девочек.

Спинальное облучение и ПХТ вызывают непосредственное поражение гонад, которое различается в зависимости от пола. У девочек для продукции половых гормонов необходимы ооциты, поэтому на фоне лечения страдает как фертильность, так и продукция половых стероидов. Пациентки, получавшие лечение в более молодом возрасте, менее чувствительны к лучевой терапии благодаря достаточному количеству фолликул.[241] Однако даже при сохранной половой функции у пациенток получавших лучевую и химиотерапию высок риск бесплодия и ранней менопаузы

У мальчиков клетки Сертоли более чувствительны к воздействию облучения и алкилирующих препаратов, чем клетки Лейдига[127, 199], поэтому в ряде случаев развивается изолированное нарушение сперматогенеза. В целом пубертатные тестикулы более чувствительны к повреждающему действию лечения, чем допубертатные и взрослые гонады.

К наиболее гонадотоксичным препаратам относятся препараты платины и циклофосфамид.

По данным литературы, частота гипогонадизма после лечения МБ составляет 18-30%. [108]

Перед началом лучевой и химиотерапии врачи обязаны предупредить об этих последствиях пациентов (их родителей) с возможной консультацией у специалистов по репродуктивной медицине.[241] С целью снижения риска поражения яичников в ряде стран применяется орфопексия перед облучением, большое значение уделяется планированию спинального облучения. Широко применяется замораживание спермы и яйцеклеток у пациентов пубертатного и постпубертатного возраста. Следует помнить, что вопросы сохранения фертильности необходимо ставить до начала адьювантной терапии. В целом, для улучшения эндокринных функций имеет очень важное значение выделение группы стандартного и низкого риска, в которых применяются сниженные дозы КСО.

Эндокринологическое обследование для выявления половых нарушений включает в себя: 1) ежегодную оценку ростовесовых показателей, половое развитие по Таннеру, УЗИ малого таза у девочек, объем тестикул у мальчиков исследование уровней ЛГ, ФСГ, половых стероидов, ингибина А и В, костный возраст. В отдельных случаях проводятся стимуляционные тесты с гонадолиберином. [178]

Заместительная терапия гипогонадизма включает в себя прием конъюгированного эстрогена 0,3 мг 1 р в день или этинил эстрадиола 5-10 мг per os 1 раз в день для девочек с последующей циклической терапией эстрогенами и гестагенами и инъекционные препараты тестостерона для мальчиков.

1.12.4.4 АКТГ недостаточность

В результате лучевой терапии может развиваться недостаточность АКТГ, проявляющаяся дефицитом кортизола и андрогенов надпочечников. Это наиболее редкое, но и наиболее опасное осложнение краниального облучения. Минералокортикоидная функция, как правило, не страдает, однако натрий сыворотки может быть незначительно снижен за счет непрямого воздействия кортизола на почечный клиренс свободной воды.[230] Симптомы недостаточности АКТГ могут включать в себя задержку адrenaрхе, слабость, утомляемость, медленное выздоровление после инфекций, плохой аппетит и снижение массы тела, тошноту, рвоту, склонность к гипотонии и гипогликемии. Во время интеркуррентных заболеваний может развиваться адреналовый криз.

Ранее считалось, что частота АКТГ-недостаточности, в отличие от дефицита ГР и вторичного гипотиреоза у детей после лучевой терапии опухолей мозга достаточно невысока и составляет 4-6% [25, 155, 256], по другим данным надпочечниковая недостаточность после лечения медуллобластомы составляет 24-38%. [72, 146] Лабораторные исследования включают в себя утренний уровень кортизола, кортизол ниже 130 нМоль/л свидетельствует о гипокортицизме, кортизол выше 450 нМоль/л характерен для нормальной надпочечниковой функции. В сомнительных случаях проводятся стимуляционные тесты, золотым стандартом диагностики является тест с инсулиновой гипогликемией.

Выявлено, что гипокортицизм может развиваться спустя много лет после завершения терапии, поэтому утренний уровень кортизола нужно исследовать у таких больных ежегодно в течение 15 лет после окончания терапии. [178, 276] Однако следует помнить, что нормальный уровень утреннего кортизола не всегда свидетельствует о сохранной надпочечниковой функции. Заместительная терапия проводится препаратами гидрокортизона из расчета 10-15 мг/м² поверхности тела. Как правило, лечение назначается в постоянном режиме при наличии клинических симптомов, в остальных случаях терапия проводится на фоне стресса. [276]

1.12.4.5 Гиперпролактинемия

Частой находкой после облучения является гиперпролактинемия, которая может быть связана с воздействием на гипоталамогипофизарную ось или с первичным гипотиреозом. Она встречается во всех возрастных группах без разницы по гендерным признакам, но чаще наблюдается у девочек старшего возраста.[51] Чаще всего гиперпролактинемия возникает не раньше, чем через 2 года после облучения.

Обследование включает в себя измерение уровня пролактина и ТТГ. В тех случаях, когда уровень пролактина превышает 50 нг/мл показано проведение МРТ. Клинические проявления гиперпролактинемии включают олиго- или аменорею с отсутствием овуляции и фертильности. У юношей проявляется снижением либидо и сексуальной потенции с прогрессирующим гипогонадизмом. Галакторея встречается редко. В некоторых случаях наблюдается спонтанный регресс гиперпролактинемии к 5 году после лучевой терапии. Тем не менее, в ряде случаев требуется стандартная терапия агонистами дофамина (бромкрептин, 1,25-5 мг/день, или карберголин 0,25-1 мг в неделю per os).[158]

1.12.5 Остеопороз, остеопения

Остеопороз и остеопения могут быть вызваны стероидной терапией и краниоспинальным облучением. Точный механизм радиационно индуцированной остеопении не известен, но предполагается, что это может быть обусловлено нарушениями секреции ряда гормонов (гормон роста, гормоны щитовидной железы, половые гормоны). Однако есть данные, что это не связано с пониженным уровнем гонадотропного гормона.[17] Спустя 2 года после завершения терапии необходимо исследовать костную плотность с помощью DEXA или количественной КТ. В случае подозрения на остеопороз (снижение костной плотности по Z-критерию более, чем на 2,5 SD) больного необходимо направить к специалисту.[178] Учитывая то, что у пациентов с опухолями ЗЧЯ нарушена статика и координация, в сочетании с остеопорозом такие пациенты подвержены риску множественных переломов. В связи с этим необходимо

введение препаратов кальция, витамина D и оптимизация гормональной заместительной терапии.[139]

1.12.6 Увеличение веса, дислипидемия, метаболический синдром.

Краниальное облучение, тяжелые металлы карбоплатин и цисплатин могут вызывать дислипидемию. Одновременное сочетание гонадотропной недостаточности и гипотиреоза может провоцировать ожирение. Поэтому в катамнезе необходимо измерять АД и индекс массы тела. Каждые 2 года у пациентов с ожирением, а также каждые 5 лет у больных с нормальным весом необходимо измерять уровень глюкозы, инсулин плазмы и липидный профиль. Необходимо также отслеживать другие сопутствующие нарушения такие как дислипидемия, гипертензия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет.[158]

1.12.7 Снижение слуха

Слуховые нарушения являются одними из наиболее частых отдаленных последствий и связаны с воздействием лучевой терапии и цисплатина на улитку.[121, 192] По данным различных исследований ототоксичность и патология среднего уха выявляется в 25-90% случаев после проведенного комплексного лечения.[114, 119, 133]

Цисплатиновая ототоксичность характеризуется необратимой двусторонней симметричной нейросенсорной тугоухостью.[114, 119, 133] Гистологические исследования височной кости у пациентов, пролеченных препаратами цисплатина, выявляют поражение внутренних и наружных волосковых клеток, атрофию сосудистой полоски, а также дегенерацию спирального ганглия и кохлеарного нерва.[114]

Аналогичные гистологические находки обнаружены и у больных, получавших лучевую терапию. К ближайшим осложнениям относятся серозные скопления, воспаление слизистой, гипертрофия интимы артериол, что может вести к временной проводниковой потере слуха.[114] И, напротив, нейросенсорная тугоухость обычно является прогрессирующей, необратимой,

зависящей от дозы лучевой терапии и развивается спустя длительный промежуток времени после лучевой терапии.[111, 116, 122, 198] Хотя механизм нейросенсорной тугоухости до конца не известен, предполагается, что поражение кохлеарных сосудов ведет к ишемическим нарушениям, гибели волосковых и поддерживающих (опорных) клеток, а также интеркохлеарному фиброзу.[11, 114, 119, 126] Отдаленные сосудистые нарушения выявляются в различных отделах височной кости и включают в себя распространенный фиброз мягких тканей, склероз сосудов, облитерирующий эндартериит и тромбоз.[114, 119] Выявляются гистологические изменения в костной ткани, включающие в себя дегенерацию остеоцитов, отсутствие образования новой костной ткани, которые создают предпосылки для возникновения локальной инфекции, такой как наружный отит, а также ведут к остеорадионекрозу.[11, 114]

Хотя основной причиной снижения слуха при медуллобластомах считается поражение улитки, тем не менее, лучевая терапия оказывает повреждающее воздействие и на ствол мозга и на слуховой нерв. Важно отметить, что эффект воздействия лучевой терапии на ретрокохлеарные слуховые пути остается не до конца изученным, в то время как функциональное состояние этих путей является условием успешной слуховой реабилитации. Гипоакузия может быть как односторонней, так и двусторонней и в ряде случаев требует использования слуховых аппаратов. В настоящее время в мире производятся успешные попытки использования кохлеарной имплантации у больных с медуллобластомой. Таким образом во время проведения лечения, а также в отдаленном периоде необходимо регулярное проведение аудиометрии для раннего выявления возникающих нарушений и их коррекции.[226]

1.12.8 Ортопедические отдаленные последствия

Ортопедические нарушения связаны с проведением краниоспинального облучения с воздействием на позвоночник, что может приводить к развитию кифоза и позвонковой деминерализации. Эти нарушения могут быть вызваны стероидной терапией, дефицитом гормона роста и гонадотропинов, а также

нарушением питания. Рост позвоночника нарушается вследствие воздействия радиации и не корректируется заместительной терапией гормоном роста.[184] В настоящее время проводятся попытки создания математической модели, описывающей скорость роста различных отделов позвоночника в условиях краниоспинального облучения. Радиотерапевтической группой StJude было показано, что у мальчиков и пациентов младшего возраста позвоночник растет быстрее, в то время как у девочек наблюдалось отставание в росте нижнего шейного и верхнего грудного отдела, что необходимо учитывать в разработке дальнейших риск адаптированных протоколов.[106]

1.13 Контроль после проведенного комплексного лечения

С целью контроля рецидива медуллобластомы или метастазирования показано проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением каждые 3 месяца в течение 2х лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3х лет, затем каждый год в течение 5 лет. Необходимо учитывать, что при появлении новых клинических симптомов необходимо проводить внеплановое МРТ. Считается, что медуллобластома, будучи опухолью эмбрионального происхождения, подчиняется закону Коллинза, согласно которому период риска рецидива опухоли эмбрионального происхождения исчисляется по формуле «возраст пациента на момент постановки диагноза + 9 месяцев». Если по прошествии этого срока не возникло рецидива, то пациент считается вне опасности. Это правило предложил Коллинз в 1955 году на основании исследования опухолей Вильмса, а по отношению к медуллобластомам применил в 1969 году Блум. Но в литературе описаны случаи рецидива медуллобластом после истечения срока согласно закону Коллинза. Частота таких случаев колеблется и в среднем составляет 3%.[6]

Важно проводить нейроэндокринное наблюдение, учитывая высокую частоту развития эндокринных нарушений. Осмотр эндокринолога проводится каждые 6 месяцев.[30]

Необходимо регулярное, 1 раз в год, прохождение отоневрологического обследования с обязательным проведением аудиометрии, учитывая высокую частоту нарушений слуха.[226]

1.14 Заключение

В заключение следует отметить, что, несмотря на достаточно высокую выживаемость, которой удалось добиться за счет проведения исследовательских протоколов, качество жизни пациентов в отдаленном периоде, складывающееся из множества составляющих, включающих эндокринологический, когнитивный, неврологический, отоневрологический аспекты, остается довольно низким. Таким образом, в настоящее время главной задачей международных исследований остается вопрос об оптимизации лечебных протоколов с целью повышения качества жизни. Этой задаче и посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование по дизайну является смешанным: часть задач решалось в рамках проспективного рандомизированного исследования, часть – в рамках ретроспективного.

Все пациенты, лечившиеся по Протоколу M2000, были рандомизированы для проведения полихимиотерапии на 2 режима.

Пациенты стратифицировались на группы риска в зависимости от наличия остаточной опухоли и наличия метастазов в пределах ЦНС.

Критериями включения являлось: гистологический диагноз медуллобластомы, возраст от 3 до 17 лет включительно, первичная операция, лечение по протоколу M2000.

2.2 Пациенты

В НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с 1.01.2005 по 31.12.2007 гг. было прооперировано 93 ребенка с диагнозом медуллобластома в возрасте от 3 до 17 лет включительно. Из них первично было прооперировано 85 пациентов, операции по поводу рецидива медуллобластомы проведены у 7 пациентов, у 1 пациента проведена операция по поводу метастаза медуллобластомы в спинной мозг. Медиана возраста прооперированных пациентов составила 8,23 лет в соответствии с рисунком 1. Соотношение мальчики:девочки = 2,2:1, 64 мальчика и 29 девочек в соответствии с рисунком 2.

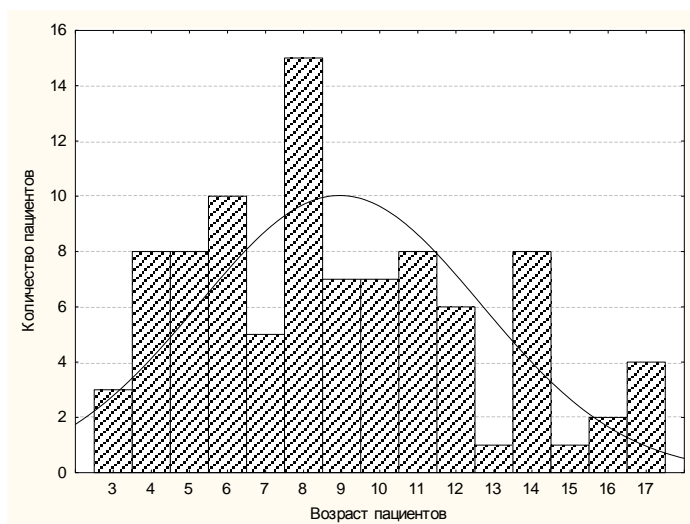


Рисунок 1. – Распределения пациентов по возрасту

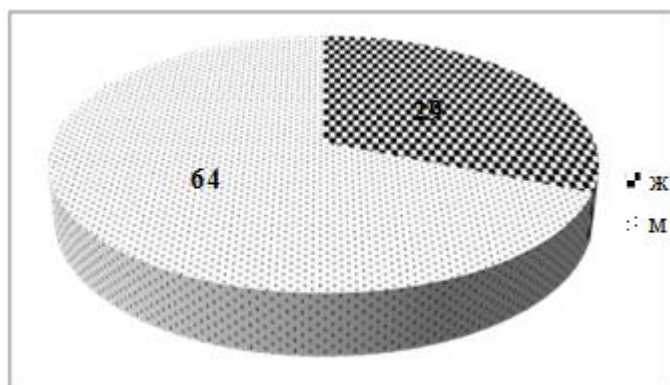


Рисунок 2. – Распределение пациентов по полу

2.3 Методы клинического исследования и лечения

2.3.1 Методы дооперационного клинического обследования

В дооперационном периоде всем больным проводились стандартные неврологическое, офтальмологическое и отоневрологическое обследования.

Анализ предоперационного симптомокомплекса проводился с целью сопоставления его с послеоперационными нарушениями и изучения факторов риска их возникновения.

У 55 (65%) из 85 первично прооперированных пациентов по поводу медуллобластомы первым симптомом заболевания была гипертензионная симптоматика в виде головных болей, тошноты и рвоты, у 18 пациентов (21%) – изолированные рвоты, у 6 пациентов (7%) - шаткость походки, у 3 пациентов (4%) - нарушение координации, у 2 пациентов (2%) - головокружение, у 1 пациента первым проявлением заболевания стала задержка мочи, при этом на МРТ были выявлены метастазы на всем протяжении спинного мозга и в головном мозге (таблица 7).

Таблица 7. – Частота встречаемости симптомов при медуллобластоме в дебюте заболевания (n=85 пациентов)

Первый симптом	%	Кол-во пациентов
Гипертензионная симптоматика: головные боли с тошнотой и рвотой	65	55
Изолированные рвоты	21	18
Шаткость походки	7	6
Нарушение координации	4	3
Головокружение	2	2
Острая задержка мочи	1	1

При поступлении в Институт в клинической картине у 78 (92%) из 85 первичных пациентов выявлялась шаткость походки или полная потеря приобретенных навыков ходьбы, у 75 пациентов (88%) - рвота, у 74 пациентов (87%) - головные боли, у 59 пациентов (69%) - спонтанный нистагм при взоре в стороны, у 54 пациентов (64%) - нарушение координации, у 40 пациентов (47%) - тошнота, у 23 пациентов (27%) выявлялось поперхивание при приеме пищи или ослабление глоточного рефлекса, у 15 пациентов (18%) - икота, у 12 пациентов (14%) - вынужденное положение головы, у 9 пациентов (11%) - головокружение, у 9 пациентов (11%) – недостаточность 7 нерва.

Окклюзионная гидроцефалия по данным МРТ и/или КТ головного мозга при поступлении выявлялась у 67 пациентов (79%). Застойные диски зрительных нервов выявлялись у 62 пациентов (73%).

Первым проявлением заболевания у большинства детей в нашем исследовании была гипертензионная симптоматика, реже – изолированные рвоты. На момент операции ведущим в клинической картине заболевания были нарушения походки, координации и симптомы повышения внутричерепного давления (таблица 8).

Таблица 8. – Частота встречаемости симптомов при медуллобластоме на момент клинического осмотра (n=85 пациентов)

Симптом	%	Кол-во пациентов
Шаткость походки/ невозможность ходить	92	78
Рвота	88	75
Головные боли	87	74
Спонтанный нистагм	69	59
Нарушение координации	64	54
Тошнота	47	40
Ослабление глоточного рефлекса/поперхивание	27	23
Икота	18	15
Вынужденное положение головы	14	12
Головокружение	11	9
Недостаточность 7 нерва	11	9

2.3.2 Нейровизуализация

Всем больным до операции проведены КТ и/или МРТ исследования. Рентгенологические исследования проводились или по месту жительства, или в Институте. В Институте КТ исследования выполнялись на томографах Tomoscan-LX (PHILIPS – Голландия) и СТ-MAX (GENERAL – ELECTRIC США), МРТ исследования производились на аппаратах “Magnetom 42 SP” фирмы “Siemens” с напряженностью магнитного поля 1,0 и “Signa Gorisont” производства фирмы “General Electric” с напряженностью магнитного поля 1.5 Т. При КТ исследовании проводилось контрастное усиление (омнипак из расчета 0,5 мл/кг внутривенно за 3-5 минут до исследования). Для МРТ в ряде случаев использовался Magnevist или Omniscan из расчета 0,2 мг/кг внутривенно.

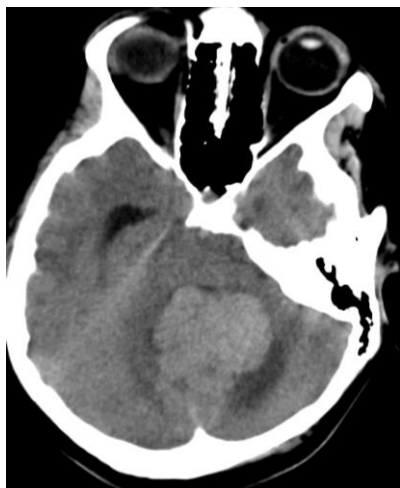


Рисунок 2. – Б-ой Б.,
и/б 3895/06.
Медуллобластома. КТ
без введения контраста.



Рисунок 4. – Б-ой С., и/б
3010/06.
Медуллобластома. КТ с
введением контраста.
Гетерогенное
накопление

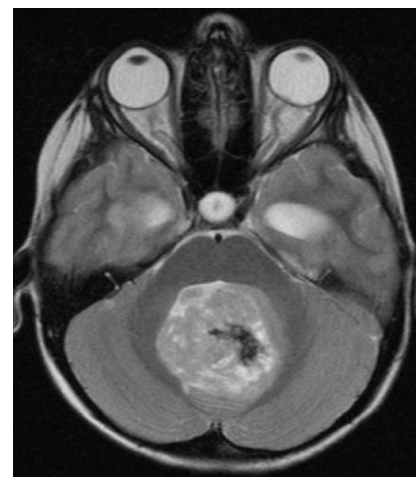


Рисунок 5. – Б-ой Н., и/б
119/07.
Медуллобластома в
режиме T2 с признаками
кровоизлияния в
опухоль.

На КТ – головного мозга МБ представляла собой гомогенный очаг, умеренно повышенной плотности, часто окруженный вазогенным отеком, представленный в основном солидными массами в соответствии с рисунком 3. Хотя МБ не имела капсулы, строма опухоли располагалась компактно, имея достаточно четкие контуры и округлую форму. МБ активно накапливали контраст, во многих случаях гетерогенно в соответствии с рисунком 4.

На МРТ медуллобластомы характеризовались гомогенно измененным сигналом, обычно пониженным в режиме T1 в соответствии с рисунком 6, варьируя от гипо- до гиперинтенсивного на T2 – взвешенных томограммах в соответствии с рисунком 7, в режиме T1 активно накапливали контраст в соответствии с рисунком 8. Иногда в режиме T2 обнаруживаются признаки кровоизлияний в опухоль в соответствии с рисунком 5.

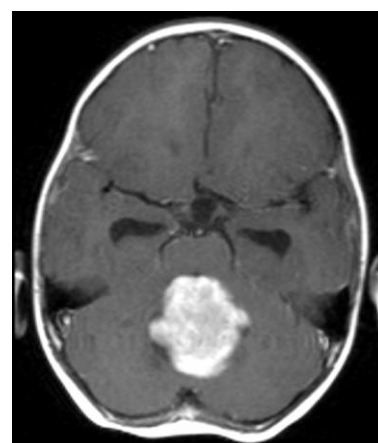
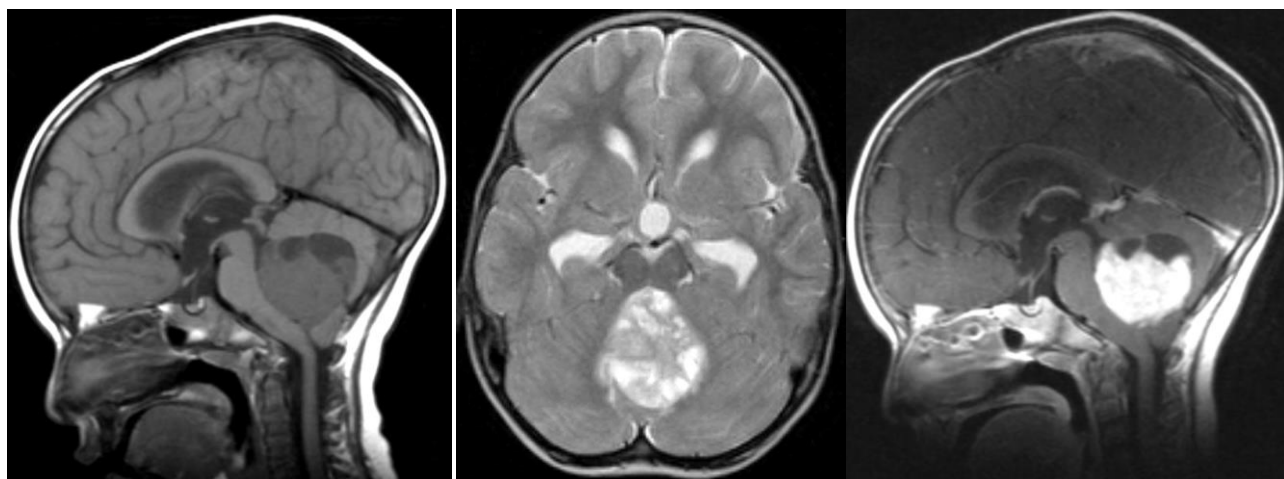


Рисунок 6. – Б-ая Л., и/б 4466/06. МРТ T1 без введения контрастного вещества (гомогенно-пониженный сигнал)

Рисунок 7. – Б-ая Л., и/б 4466/06. МРТ в режиме T2: гетерогенный сигнал.

Рисунок 8. – Б-ая Л., и/б 4466/06. МРТ T1 с введением контраста (интенсивное негомогенное накопление контраста)

2.3.3 Методы хирургического лечения

У 4 пациентов до операции по поводу удаления опухоли был установлен шунт по месту жительства. У 6 пациентов наружный вентрикулярный дренаж был установлен при поступлении в связи с выраженной гипертензионной симптоматикой, не корригирующейся медикаментозно.

У 54 пациентов до основного этапа удаления опухоли в операционной под общим наркозом был установлен наружный вентрикулярный дренаж.

Удаление опухоли произведено у 85 больных. Во всех случаях операция проводилась с использованием микроскопа. Использовался микроскоп фирмы Carl Zeiss (OPMI Pentero, Zeiss NC 4).

В операциях принимали участие нейрохирурги детских отделений Института нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко.

2.3.4 Методика морфологического исследования

Гистологическая верификация имела место во всех случаях. Мы придерживались современной гистологической классификации медуллобластом, принятой ВОЗ.

Материал, полученный во время операции удаления опухоли, фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов, после чего обезживался в спиртах восходящей концентрации и заливался в парафиновые блоки, с которых были изготовлены срезы толщиной 5 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. При визуальной оценке срезов отбирались участки для последующего иммуногистохимического исследования.

2.3.5 Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование было проведено с антителами β -catenin BD Transduction Laboratories разведение 1:100, DKK1 Abnova разведение 1:100, GLI1 Millipore разведение 1:5000, SFRP1 Abcam разведение 1:2000, NPR3 Abcam разведение 1:200 и KCNA1 Abcam разведение 1:2000.

Методика иммуногистохимического исследования:

1. Депарафинация срезов в серии ксилолов
2. Дегидратация в спиртах восходящей концентрации
3. Промывка в дистиллированной воде
4. Демаскировка в буфере Tris при pH 6,0 и температуре 97°C в течение 2 часов
5. Промывка в дистиллированной воде
6. Блокирование активности эндогенной пероксидазы 3% раствором перекиси водорода

7. Промывка в фосфатно-бикарбонатном буфере PBS при pH 7,0
8. Нанесение блокирующей сыворотки

2.3.6 Методы комбинированной терапии

Из 85 первично прооперированных пациентов в 2005-2007 гг. 79 пациентов проходили лечение по протоколу M2000, который помимо хирургического лечения, включал лучевую терапию и полихимиотерапию, 6 пациентов лечились по другим протоколам.

КСО (краниоспинальное облучение) проводилось по следующей методике: головной мозг с включением шейного отдела спинного мозга облучался на гамма-установке с двух боковых встречных полей 18 x 18 см, суммарно до 34-35 Гр. Спинной мозг облучался прямыми задними полями шириной 5-8 см. Все зоны облучались одновременно, разовые дозы облучения составляли 1,6 – 1,8 Гр. После окончания КСО проводилось дополнительное облучение ЗЧЯ до суммарной дозы 55 Гр, на область метастазов - до 45 Гр. На фоне введения винкристина еженедельно и ломустина однократно.

Все пациенты, лечившиеся по Протоколу M2000, были рандомизированы для проведения полихимиотерапии на 2 режима: 44 больных через 4 недели после завершения ЛТ получили 8 циклов поддерживающей ПХТ (8 циклов препаратов винкристин – 1,5 мг/м², 1, 8, 15 дни, Σ 36 мг/м², цисплатин – 70 мг/м², 1 день, Σ 560 мг/м², ломустин – 75 мг/м², 1 день, Σ 600 мг/м²).

35 больных получили 4 цикла цикловой ПХТ (2 цикла препаратов: винкристин – 1,5 мг/м², 1, 8 дни, Σ 6 мг/м², и циклофосфан – 1500 мг/м², 1, 2 дни, Σ 6000 мг/м²; 2 цикла: препаратов цисплатин – 90 мг/м², 1 день, Σ 180 мг/м² и вепезид – 150 мг/м², 1, 2, 3 дни, Σ 900 мг/м²).

2.3.7 Методы катamnестического исследования

Из 79 пациентов, проходивших лечение по протоколу M2000, 13 умерло. Из выживших 66 пациентов на катamnестическое обследование приехали 53 пациента. Катamnестическое исследование, проведенное в 2010-2013гг., включало оценку:

- 1) неврологического статуса и его динамику на протяжении всего периода заболевания,
- 2) слуховой функции,
- 3) высших психических функций,
- 4) эндокринного статуса,
- 5) данных МРТ головного и спинного мозга до и после контрастного усиления.

2.3.7.1 Стратификация на группы риска

Пациенты стратифицировались на группы риска в зависимости от наличия остаточной опухоли по данным интраоперационной картины по протоколу операции, данных МРТ и КТ головного мозга после операции, наличия опухолевых клеток в ликворе и наличия метастазов в пределах ЦНС.

К группе стандартного риска относились пациенты с тотально и субтотально удаленной опухолью, отсутствием опухолевых клеток в ликворе, отсутствием метастазов (M0). К группе высокого риска относились пациенты с наличием остаточной опухоли $>1,5$ см² в максимальном сечении, наличием опухолевых клеток в ликворе и/или наличием метастазов в ЦНС (M1-M3). Проведена оценка зависимости общей и безрецидивной выживаемости от распределения пациентов по группам риска.

2.3.7.2 Нейропсихологическое исследование

В данной работе для оценки отдаленных результатов лечения детей использовалось нейропсихологическое исследование с системой количественных оценок (О.А.Кроткова, Т.А.Карасева, В.Л.Найдин, 1983). Ноль баллов соответствует такому выполнению задания, которое характерно для здоровых детей данной возрастной группы. Один балл выставляется при мягко выраженных дефицитах, в тех случаях, когда существующие затруднения могут быть преодолены без специальной коррекционной помощи. Два балла – это оценка, характерная для серьезных когнитивных нарушений, не позволяющих ребенку самостоятельно выполнить задание. Такому ребенку требуется помощь и

поддержка психолога, а преодолеть существующие когнитивные дефициты можно лишь в ходе специальных коррекционных упражнений. Три балла – это максимальная степень выраженности нарушений данного процесса. Такая оценка свидетельствует об отчетливом очаговом поражении головного мозга и, как правило, полной невозможности выполнения данного класса заданий. Общее основание оценок позволяет вычислять средний интегративный показатель, характеризующий состояние психических функций данного больного в целом. Он подсчитывается как среднее арифметическое всех выполненных ребенком проб и, соответственно, изменяется от нуля (отсутствие нарушений) до трех баллов (максимальная степень выраженности дефектов психической сферы). Для каждого задания существует нормативная база, полученная в результате апробации методики на здоровых детях, и система правил, регламентирующих выставление той или иной оценки при разных вариантах выполнения каждого задания. Оценки меняются от 0,0 до 3,0 с шагом в одну десятую балла. Также дети и родители отвечали на вопросы анкеты, касающиеся качества жизни и особенностей социализации ребенка. Уточнялась форма обучения (надомная, надомная с посещением школы, занятия в классе по щадящему индивидуальному режиму, занятия в классе на общих условиях), сформированность навыков самообслуживания, круг общения ребенка. В нейропсихологическое исследование было включено 43 пациента.

2.3.7.3 Аудиометрия

Для оценки снижения слуха проводилась запись аудиограммы. Пациенты анализировались по наличию и степени односторонней или двусторонней нейросенсорной тугоухости. Всего в исследование вошло 57 пациента, первично оперированных в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2005-2007 гг., из 66 выживших пациентов, проходивших лечение по протоколу M2000.

2.3.7.4 Клинико-гормональное обследование

Клинико-гормональное обследование включало в себя антропометрию с расчетом SDS роста, SDS верхнего сегмента тела, SDS индекса массы тела, скорости роста, оценку полового созревания по Таннеру, УЗИ щитовидной железы, малого таза (девочки), органов мошонки (мальчики). Показатели SDS рассчитывались по формуле $SDS=(x-x_1)/SD$, где x - результат измерения у данного больного; x_1 – средний нормативный показатель для данного возраста. Гормональное исследование включало определение уровней ТТГ, свободного Т4 (тироксина), кортизола, пролактина, ЛГ, ФСГ, половых стероидов (эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона), ингибина Б, АМГ, ИРФ-1, для оценки функции гормона роста и надпочечников выполнялись стимуляционные тесты (глюкагон, инсулин). В исследование эндокринологических нарушений вошло 47 пациентов.

2.3.7.5 Статистический анализ

Статистический анализ включал построение кривых продолжительности жизни и выявления влияния отдельных признаков на продолжительность жизни по методу Каплан-Мейра, определение факторов риска с помощью построения многомерных регрессионных моделей пропорционального риска Кокса. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА.

3.1 Особенности хирургического лечения.

3.1.1 Анестезиологическое пособие

После поступления в операционную катетеризировалась одна из периферических вен, затем проводилась катетеризация одной или двух центральных вен – подключичная, бедренная или яремная вены.

Удаление опухоли проводилось под общим наркозом. Искусственную вентиляцию легких проводили по полуоткрытому (Сервовентилятор) или полузакрытому контуру (Примус) кислородно-воздушной смесью. Использовались гиповентиляционные режимы искусственной вентиляции легких ($\text{EtCO}_2 = 42-46$ мм рт.ст.) в качестве меры профилактики развития такого осложнения, как венозная воздушная эмболия.

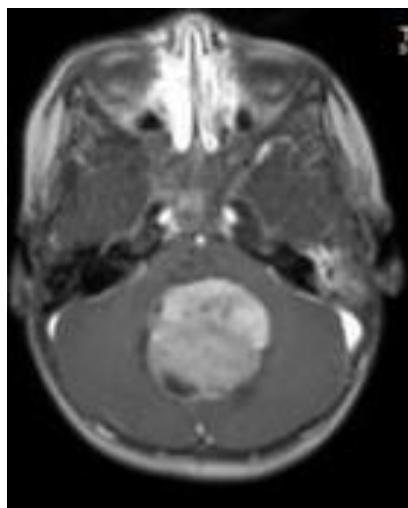


Рисунок 9. – Б-ой М., и/б 4122/07. МРТ головного мозга с контрастом T1 аксиальный срез: определяется опухоль червя мозжечка с распространением в 4 желудочек.

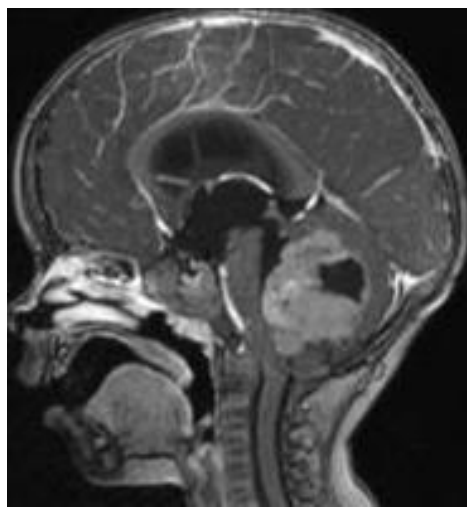


Рисунок 10. – Б-ая З., и/б 392/05. МРТ головного мозга с контрастом T1 сагиттальный срез: определяется опухоль червя мозжечка с распространением в 4 желудочек.

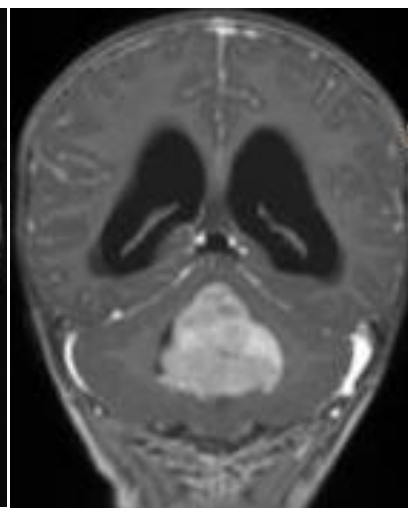


Рисунок 11. – Б-ая З., и/б 392/05. МРТ головного мозга с контрастом T1 фронтальный срез: определяется опухоль червя мозжечка с распространением в 4 желудочек.

3.1.2 Топография опухоли

У 76 пациентов опухоль располагалась в черве и заполняла 4 желудочек в соответствии с рисунком 9, 10, 11.

В 6 случаях опухоль располагалась в черве и гемисфере мозжечка, не проникая в IV желудочек в соответствии с рисунком 12 : в 2 случаях слева, в 4 случаях справа, в 1 из этих наблюдений опухоль проникала в мосто-мозжечковый угол в соответствии с рисунком 13.



Рисунок 12. – Б-ая Т., и/б 2997/05. Медуллобластома, располагающаяся в правой гемисфере мозжечка. МРТ головного мозга T2 аксиальный срез



Рисунок 13. – Б-ой Щ., и/б 415/06. Медуллобластома мосто-мозжечкового угла справа. КТ головного мозга с контрастным усилением

В 3 случаях опухоль заполняла червь мозжечка по средней линии, не распространялась в полость 4 желудочка и минимально инфильтрировала гемисферы в соответствии с рисунком 14.

Необходимо отметить, что необходим очень тщательный анализ данных нейровизуализации. В ряде случаев на операции выявлялась часть опухоли, не визуализировавшаяся на МРТ с контрастом в соответствии с рисунком 15.

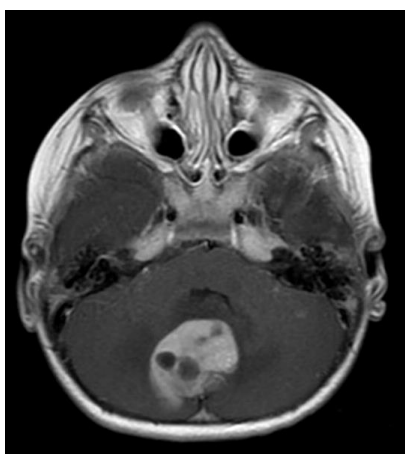
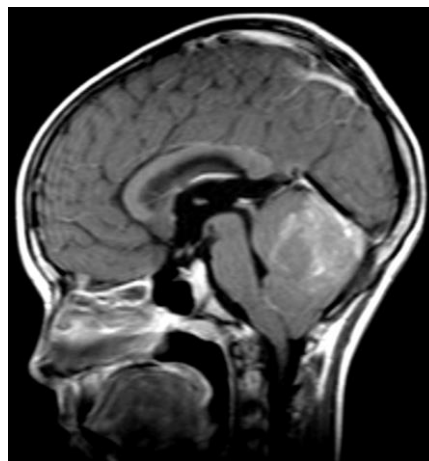


Рисунок 14. – Б-ой С., и/б 1718/06. Медуллобластома, располагающаяся в черве мозжечка. МРТ с контрастом

Рисунок 15. – Б-ой М., и/б 464/06. Медуллобластома, располагающаяся в черве мозжечка. Часть опухоли, выявленная на операции не визуализируется на МРТ.

По отношению к стволу мозга опухоль могла располагаться исключительно в полости IV желудочка в соответствии с рисунком 16, распространяться в спинно-мозговой канал, иногда до уровня С3 в соответствии с рисунком 17, а также прорастать на вентральную поверхность ствола мозга в соответствии с рисунком 18, что накладывало существенный отпечаток на тактику хирургического вмешательства.

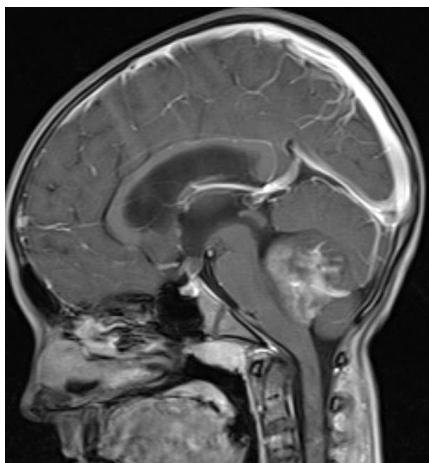


Рисунок 16. – Б-ой А., и/б 1804/06. МРТ головного мозга с контрастным усилением T1 сагиттальный срез - опухоль в полости IV желудочка

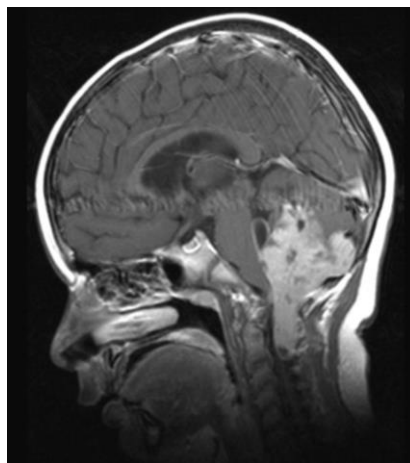


Рисунок 17. – Б-ой М., и/б 3844/05. МРТ головного мозга с контрастным усилением T1 сагит-тальный срез – распростра-нение опухоли в спинно-мозговой канал

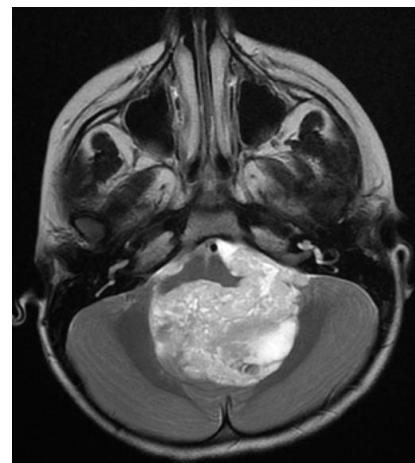


Рисунок 18. – Б-ая Ш., и/б 4075/05. МРТ головного мозга T2 фронтальный срез - распространение опухоли на вентральную поверхность ствола мозга

Таким образом, наиболее часто медуллобластомы у детей располагаются по средней линии – в черве и IV желудочке (80%), значительно реже – в гемисферах мозжечка, но в исключительно редких случаях могут быть обнаружены в мосто-мозжечковом углу, что необходимо помнить при дифдиагностике с другими новообразованиями.

3.1.3 Хирургические доступы

В зависимости от локализации опухоли в задней черепной ямке использовались различные доступы (таблица 9).

Таблица 9. – Топография опухоли и хирургические доступы

Краниотомия	Срединная субокципитальная краниотомия			Пара-медианный	Ретро-сигмовидный	Всего
	Через отв. Мажанди	Расщепление червя	Через гемисферу			
Локализация				Через Гемисферу	Латерально от гемисферы	
Червь и IV желудочек	61	15	-	-	-	76
Червь	-	3	-	-	-	3
Гемисфера	-	-	2	1	-	3
Червь и гемисфера	-	2	-	-	-	2
Гемисфера и ММУ	-	-	-	-	1	1
ВСЕГО	61	20	2	1	1	85

При локализации опухоли в полости IV желудочка (83 наблюдения) по средней линии использовали срединную субокципитальную краниотомию. Голову больного фиксировали скобой Мэйфилда строго по средней линии со сгибанием в шейном отделе таким образом, чтобы расстояние между подбородком и вырезкой грудины составляло 2-2,5 см (2 пальца). Разрез кожи производили в затылочной области по средней линии от точки, расположенной выше большого затылочного бугра на 2-3 см, до уровня поперечного отростка СIII позвонка. Скелетировали чешую затылочной кости, а также заднюю дужку СI-СII позвонков. Во всех случаях (83 больных) проводилась костно-пластическая трепанация, верхняя граница которой проходила по нижнему краю поперечных синусов, наружные границы – по условной линии, идущей вертикально через срединные отделы гемисфер мозжечка, нижняя граница - до края БЗО. При латерализации опухоли трепанация над гемисферой мозжечка расширялась в соответствующую сторону. При распространении опухоли ниже БЗО в спинальном направлении в соответствии с рисунком 3.10 дополнительно резецировалась задняя полудуга СI позвонка (7 пациентов), а у 2 пациентов в возрасте 16 и 17 лет проводилась резекция задней полудуги С1 и остистого отростка С2 позвонка для оптимального подхода к опухоли.

Твердая мозговая оболочка при срединном субокципитальном доступе вскрывалась Y-образно. При наличии выраженного затылочного синуса, он перевязывался непосредственно сразу после разреза твердой мозговой оболочки. Для остановки кровотечения и предотвращения воздушной эмболии на циркулярный синус накладывались одноразовые миниклипсы. После вскрытия твердой мозговой оболочки по средней линии производилось рассечение микроножницами арахноидальной оболочки над опухолью и большим затылочным отверстием.

В большинстве случаев (61 наблюдение) производился подход к опухоли через отверстие Мажанди. Он выполнялся при расположении опухоли в полости IV желудочка в соответствии с рисунком 16. Для выполнения доступа через отверстие Мажанди оба миндалика мозжечка сдвигались латерально и вверх с помощью ретракторов. РСА осторожно (чтобы не повредить и не сдавить артерию) смещалась латерально и постепенно обнажался задненижний полюс опухоли. Такой подход дает адекватный обзор полости IV желудочка вплоть до Сильвиева водопровода и предотвращает травму червя мозжечка в соответствии с рисунком 19.

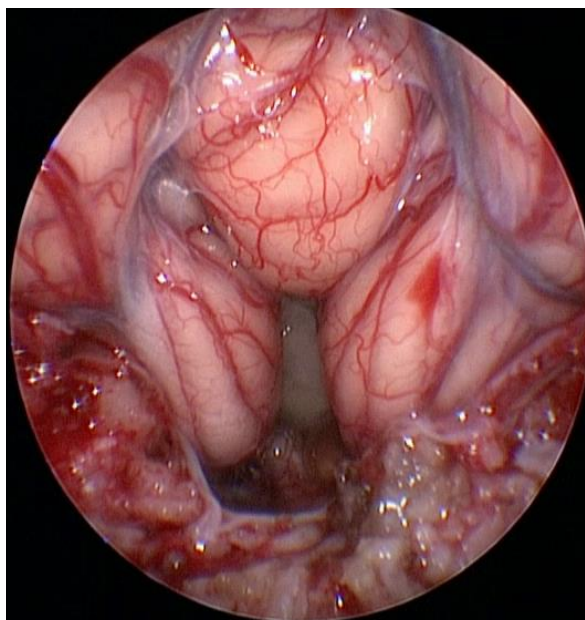


Рисунок 19. – Б-ой А., и/б 1804/06.
Медуллобластома, вид через отверстие Мажанди.

Подход к опухоли путем рассечения червя мозжечка произведен в 20 наблюдениях в соответствии с рисунком 21. Он применялся при больших размерах опухоли, располагающейся в полости IV желудочка и в черве мозжечка, когда последний был расширен и растянут на заднем полюсе опухоли (15 наблюдений) в соответствии с рисунком 20. Кроме этого, доступ использовался в случаях расположения опухоли только в черве (3 наблюдения) и в черве и гемисферах мозжечка (2 наблюдения) без проникновения в полость IV желудочка в соответствии с рисунком 14. В этих случаях производилось рассечение мозговой ткани в области средней трети червя, и на глубине нескольких миллиметров обычно обнаруживалась опухоль. Рассечение нижнего червя на начальном этапе операции никогда не производилось.

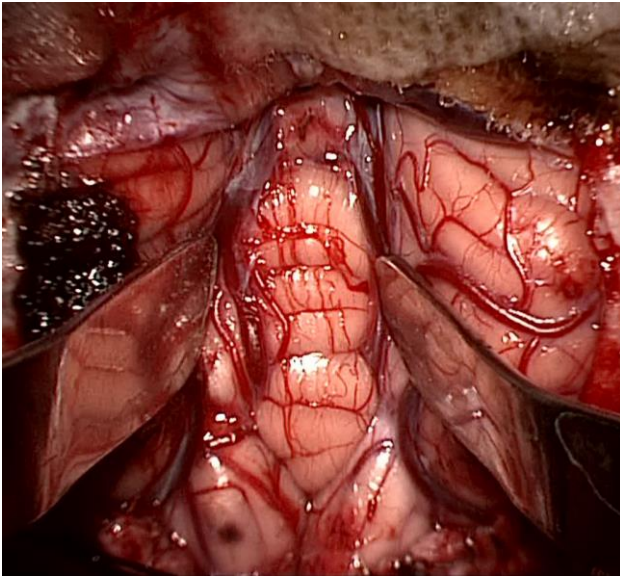


Рисунок 20. – Б-ая Г., и/б 226/07. Опухоль червя мозжечка. Червь расширен и растянут на заднем полюсе опухоли

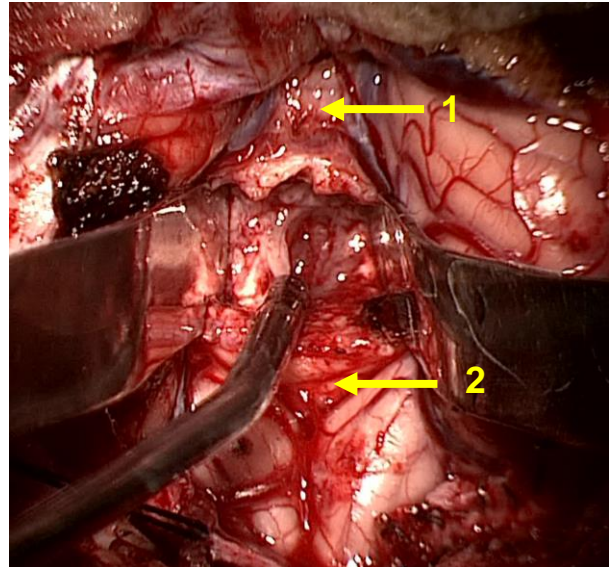


Рисунок 21. – Б-ая Г., и/б 226/07. Доступ через средние отделы червя. Цифрами обозначены верхние (1) и нижние (2) отделы червя мозжечка

Через кору мозжечка подход производился при опухолях, располагавшихся в гемисфере мозжечка (2 наблюдения) в соответствии с рисунком 12.

Парамедианный доступ использовался при локализации опухоли в области гемисферы мозжечка (у 1 пациента). Голова фиксировалась строго по средней

линии. Разрез кожи проводился линейно по условной линии, проходящей через центр мозжечка, от уровня большого затылочного бугра и до уровня 2 шейного позвонка. Трепанация проводилась непосредственно над гемисферой мозжечка от уровня поперечного синуса без вскрытия БЗО.

Разрез твердой мозговой оболочки производился Х-образно. Далее коагулировалась кора мозжечка над опухолью и на глубине, которая рассчитывалась по данным дооперационного МРТ головного мозга, обнаруживалась опухоль.

Ретросигмовидный доступ в данной серии больных был использован у 1 пациента для подхода к медуллобластоме латеральных отделов мозжечка с распространением в ММУ в соответствии с рисунком 13. Доступ осуществляли при повороте головы на 30 град влево, голова немного наклонялась вперед и набок. Производился линейный разрез кожи на 2-2,5 см медиальнее сосцевидного отростка и параллельно сигмовидному синусу. Этап отсечения мышц проводили при помощи монополярной коагуляции, что позволяло снизить капиллярное кровотечение. Далее производилось скелетирование чешуи затылочной кости, что сопровождалось вскрытием венозных выпускников, которые закрывались при помощи воска во избежание воздушной эмболии. Фрезевое отверстие накладывалось в области астриона. Граница костно-пластической трепанации сверху проходила на уровне поперечного синуса, латерально - на уровне проекции сигмовидного синуса. Размер трепанационного окна составил 3х3 см. Воздушные ячеи сосцевидного отростка не вскрылись.

Далее осуществлялся полулунный разрез твердой мозговой оболочки, основанием обращенным в сторону сигмовидного синуса. Для релаксации мозжечка использовали вскрытие большой затылочной цистерны и аспирацию ликвора. Затем при помощи постепенной ретракции мозжечка проникали в мосто-мозжечковую цистерну. Арахноидальная мембрана вскрывалась микроножницами, после чего ликвор аспирировался. Далее осуществлялся подход к опухоли.

3.1.4 Удаление опухоли

Удаление опухоли проведено в 85 наблюдениях и осуществлялось под контролем микроскопа, наиболее важные этапы операции записывались на цифровое видео или фото. Техника удаления зависела от локализации и степени васкуляризации опухоли. Операция по удалению опухоли проводилась с использованием биполярной коагуляции, обычного и ультразвукового отсоса (CUSA).

В 18 наблюдениях были зафиксированы начальные признаки венозной воздушной эмболии, которые возникали всегда на этапе удаления опухоли. Гемодинамически значимая воздушная эмболия наблюдалась лишь в 3 случаях. Источником воздушной эмболии, вероятней всего, были дренирующие вены опухоли, открывавшиеся по мере удаления объемного образования. При первых же признаках воздушной эмболии срочно производился гемостаз, а затем быстро, но тщательно операционная рана выкладывалась ватниками с физ.раствором. Ватные тампоны при этом укладывались послойно: сначала в ложе опухоли, после этого удалялись шпателя, затем между гемисферами мозжечка, и, наконец, на поверхность червя и гемисфер. После этого ватниками тщательно закрывалось все пространство между краями кожи, а поверх укладывалась большая марлевая салфетка, постоянно смачиваемая физраствором. Таким образом, осуществлялась «гидравлическое закрытие» раны. На все действия уходило не более 1-2 минут. После регресса признаков воздушной эмболии тампоны послойно убирались с тщательным осмотром всех возможных источников эмболии (в условиях временного мануального сдавления вен шеи): костных выпускников, затылочного и циркулярного синусов, крупных поврежденных вен на поверхности мозжечка, ревизия мест возможного обрыва конвекситальных вен.

Удаление опухолей задней черепной ямки осуществлялось по общехирургическим принципам – резекция центральной части опухоли, затем аккуратное выделение периферической части путем диссекции. Так как отношение опухоли к дну 4-го желудочка в начале операции, как правило,

неизвестно, активной тракции опухоли избегали в связи с высоким риском повреждения дна IV желудочка.

Первоначально удалялась дорзальная часть опухоли и верхний узел, тампонирующий устье Сильвиева водопровода. В этой области дно IV желудочка, как правило, не инфильтрировано опухолью, что позволяет безопасно удалить эту часть опухоли и обнаружить верхние отделы дна IV желудочка в соответствии с рисунком 22. После этого начиналось удаление вентральной части опухоли по направлению “сверху вниз”, что позволяло подойти к месту наиболее вероятной инфильтрации дна в максимально комфортных условиях, после удаления основного объема опухоли в соответствии с рисунком 23.

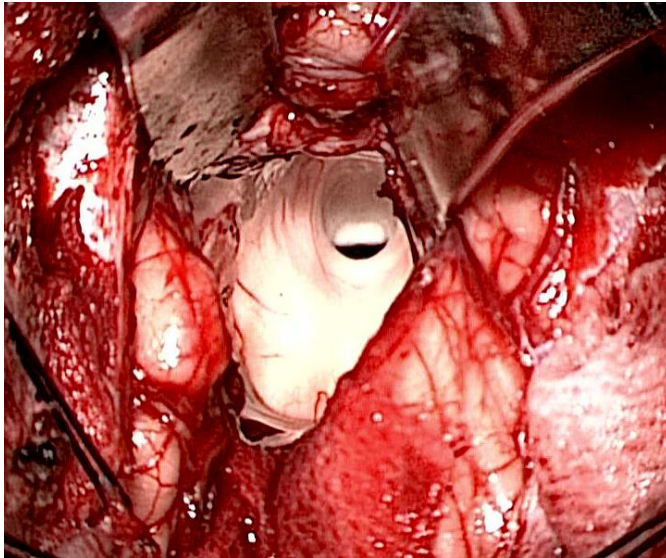


Рисунок 22. – Б-ая Г., и/б 226/07. В области Сильвиева водопровода дно IV желудочка, как правило, не инфильтрировано опухолью

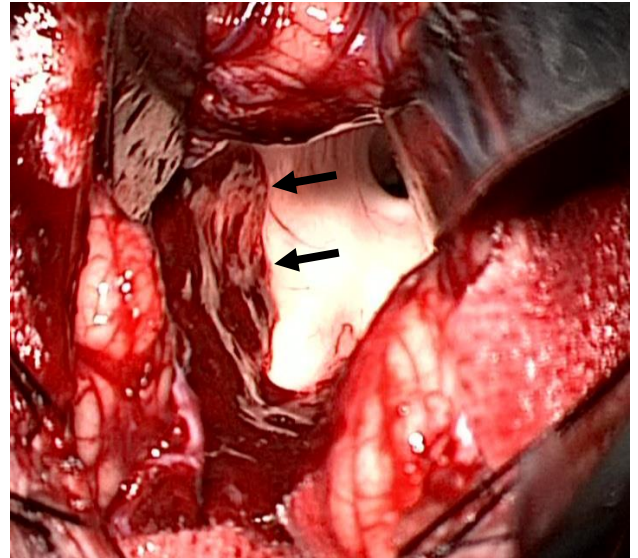


Рисунок 23. – Б-ая Г., и/б 226/07. Инфильтрация левой половины дна IV желудочка

Одним из косвенных признаков удаления опухоли вблизи дна 4-го желудочка (при инфильтрации в области пещего пера) могли быть гемодинамические нарушения, быстро проходившие после прекращения манипуляций (13 пациентов).

Альтернативный путь удаления медуллобластомы – начиная с нижнего полюса опухоли – использовался реже и только в случаях небольших опухолей,

когда был хороший обзор неизмененных каудальных участков ствола мозга еще до начала удаления опухоли.

В любом случае, манипуляции в области инфильтрации дна производились только с помощью УЗ-аспиратора, исключая любую тракцию.

Одной из наиболее сложных для удаления является также часть опухоли, располагающаяся на вентро-латеральной части продолговатого мозга в соответствии с рисунком 18. В этой области опухоль может быть пронизана перфорирующими ветвями PCA и a.basilaris, а также обрастать корешки IX, X, XI и XII нервов в соответствии с рисунками 24 и 25.

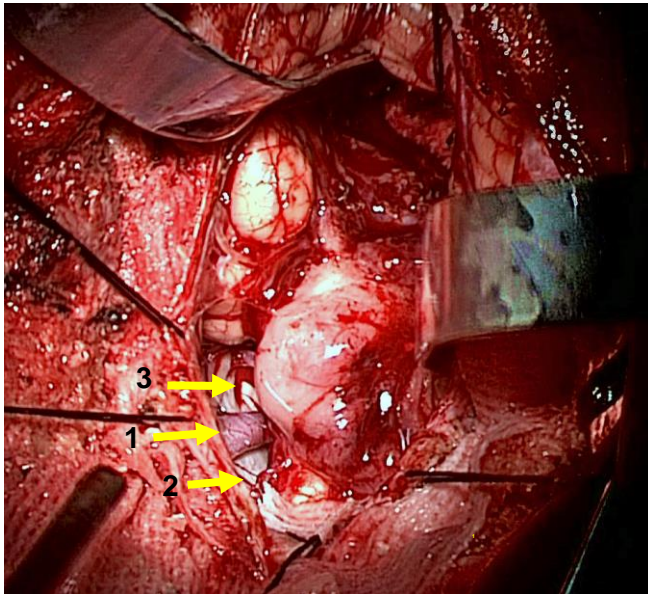


Рисунок 24. – Б-ая Ш., и/б 4075/05. Узел опухоли на вентро-латеральной поверхности продолговатого мозга. Видна a.vertebralis sin (1) и корешки XI (2) и XII (3) нервов.

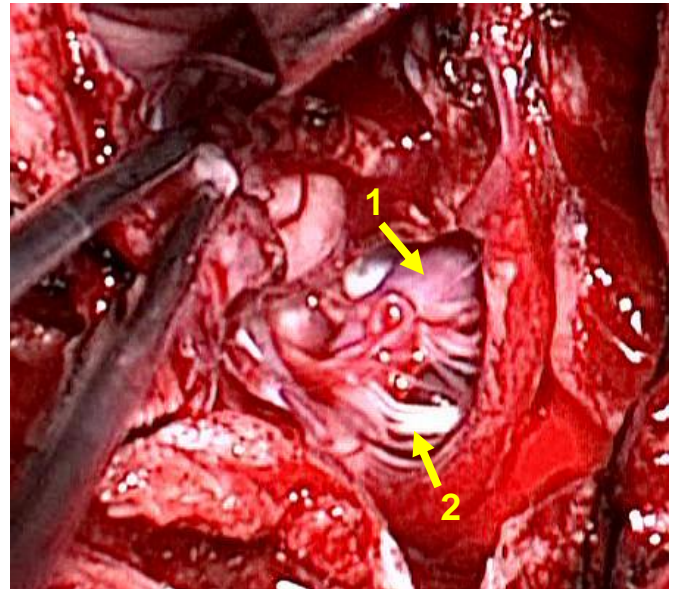


Рисунок 25. – Б-ая М., и/б 4884/07. Узел опухоли на вентро-латеральной поверхности продолговатого мозга. Видна a.vertebralis dex (1) и корешки XI и XII нервов (2)

Во многих случаях опухоль имела узел, спускающийся по дорзальной поверхности продолговатого мозга до уровня С2-позвонка. Здесь обращалось особое внимание на расположение задней нижней мозжечковой артерии в соответствии с рисунком 26, ветви которой часто были включены в ткань опухоли.

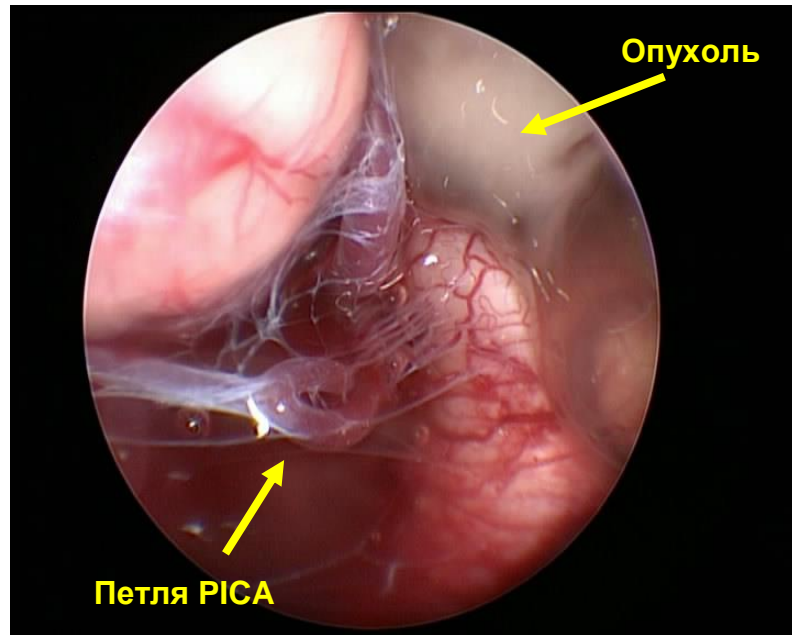


Рисунок 26. – Б-ая Д., и/б 1187/07. – Задняя нижняя мозжечковая артерия делает петлю у латеральной части продолговатого мозга и затем входит в опухоль, инфильтрирующую ствол.

У 53 пациентов (62%) имелась инфильтрация опухолью дна IV желудочка в соответствии с рисунком 27. Инфильтрация дна IV желудочка была симметричной в нижних отделах ромбовидной ямки – у 22 пациентов, в левой половине ромбовидной ямки – 21 пациент, у 10 пациентов – в правой половине ромбовидной ямки.

Особенно широкая инфильтрация дна происходит у тех больных, которым в дооперационном периоде устанавливалась шунтирующая система в срок более 2 недель до удаления опухоли. Даже за столь короткий промежуток времени мы наблюдали развитие практически тотальной инфильтрации дна IV желудочка, что резко усложняло операцию, и повышало риск неблагоприятного исхода.

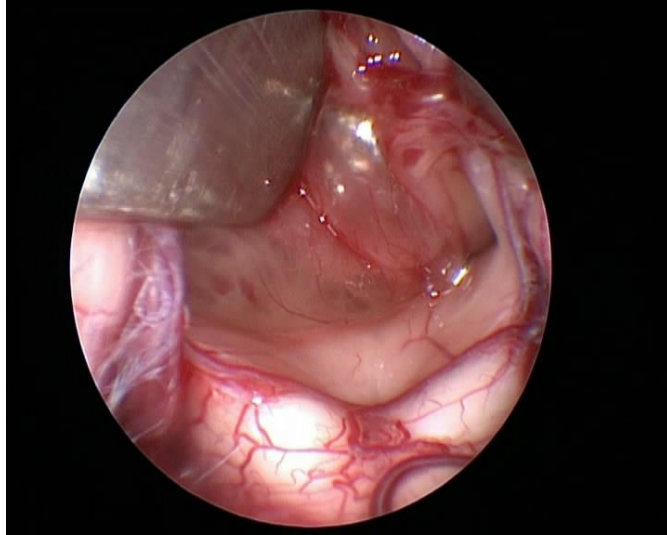


Рисунок 27. – Б-ая К., и/б 5369/07. Инфильтрация опухолью дна IV желудочка

Мы стремились к полному удалению опухоли, но в случае инфильтрации в области дна IV желудочка необходимо было оставлять тонкую полоску розовой опухолевой ткани в соответствии с рисунком 28, не углубляясь внутрь ствола, что могло быть чревато быстрым нарастанием грубой неврологической симптоматики.

Необходимо отметить, что МРТ дает точную картину локализации опухоли по отношению к окружающим мозговым структурам, однако не дает информации об инфильтрации опухолью дна IV желудочка.

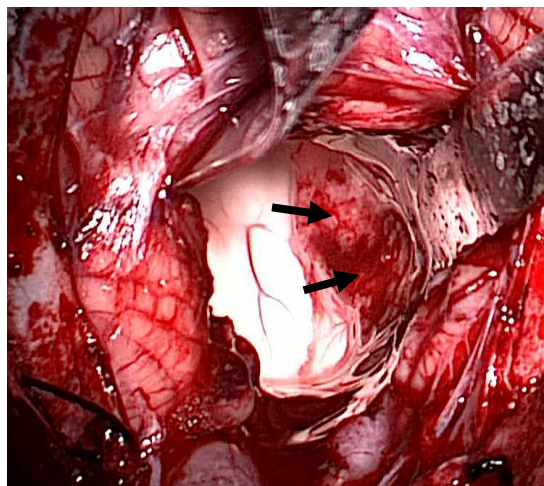


Рисунок 28. – Б-ой М., и/б 5296/07. Тонкая полоска розовой опухолевой ткани около 2 мм толщиной в области инфильтрации правой половины дна IV желудочка

В 9 случаях опухоль располагалась исключительно в тканях червя и гемисфер мозжечка при сохранении целостности крыши IV желудочка. Дно ромбовидной ямки в этих случаях инфильтрировано не было.

При удалении опухоли мосто-мозжечкового угла использовался нейрофизиологический мониторинг черепных нервов, в том числе идентификация лицевого нерва.

Во всех случаях опухоль на цвет была серая или имела различные оттенки серого: серо-розовая, серо-желтая, серо-синяя.

У 55 пациентов (65%) опухоль по плотности была мягкая, у 30 пациентов (35%) имела гетерогенную плотность: местами мягкая, местами плотная, вплоть до хрящевидной плотности. У 16 пациентов в строме опухоли обнаружались участки некрозов. У 8 пациентов выявлялись следы кровоизлияний в опухоль, в том числе 1 пациент с гематомой в области червя.

Во время операции можно увидеть метастазы на поверхности коры мозжечка, которые имеют вид белого покрытия похожего на сахарную глазурь.

Гемостаз осуществлялся при помощи биполярной коагуляции, гемостатической марли. Твердая мозговая оболочка ушивалась герметично. Для стягивания краев т.м.о. использовались узловые швы, накладываемые «елочкой». Для дополнительной герметизации использовался листок тахакомба. Наложение швов на мышцы производят в 2-3 слоя, чтобы избежать послеоперационной ликвореи.

3.1.5 Интраоперационные факторы риска

Нами учитывались следующие интраоперационные факторы риска тяжелого течения послеоперационного периода:

Кровотечение из стромы опухоли возникает практически во всех случаях в силу высокой васкуляризации медуллобластом. Быстрое удаление основной части опухоли с последующим гемостазом при переходе к микрохирургической препаровке в опасных областях предотвращает гемодинамически значимую

кровопотерю. В наших наблюдениях кровопотеря во всех случаях не превышала 1 ОЦК, что не вызывало нарушений гемокоагуляции.

Артериальное кровотечение и вынужденная коагуляция ветвей задне-нижней мозжечковой артерии (6 пациентов) может происходить в тех случаях, когда ветви РІСА включены в ткань опухоли. В этом случае производится их коагуляция выше «петли» в соответствии с рисунком 3.19 и места отхождения стволовых ветвей. В нашей серии коагуляция основного ствола РІСА (справа) произведена в 1 наблюдении и неврологических последствий это не имело.

Воздушная эмболия. Возникает в результате пониженного венозного давления и при несвоевременном купировании несет риск падения артериального давления и неэффективности сердечной деятельности. Предотвращается тщательным венозным гемостазом на всех этапах операции, лечится «гидравлической тампонадой» раны и поиском источника. Воздушная эмболия проявилась у 18 пациентов, из них гемодинамически значимая венозная эмболия имела место у 3 пациентов.

Невозможность удаления фрагмента опухоли на вентральной поверхности ствола мозга. Данная ситуация возникает в тех случаях, когда опухоль распространяется на вентральную часть ствола мозга в соответствии с рисунком 3.11, плотно срастается с черепно-мозговыми нервами, инфильтрирует мост и получает интенсивное кровоснабжение и ветвей базилярной артерии. В этих случаях имеется риск кровоизлияния в остатки опухоли с нарастанием неврологической симптоматики и формированием гематомы в ложе удаленной опухоли. Предотвращается максимально возможным удалением опухоли с учетом разумного риска.

Гемодинамические нарушения во время операции связаны с тракцией бульбарных отделов ствола в процессе удаления опухоли (12 пациентов). Обычно не имеют неврологических последствий. В редких случаях (2 наблюдения в нашей серии) может возникать кратковременная остановка сердечной деятельности (до 30 сек) в момент удаления опухоли из области писчего пера. Восстановление

сердечной деятельности происходит спонтанно и также не имеет неврологических последствий.

Инфильтрация опухолью дна IV желудочка. В случаях глубокой инфильтрации дна у ряда пациентов может быть отмечено нарастание неврологической симптоматики, вероятно, за счет кровоизлияния в остатки, или травмирования дорзальных отделов в момент удаления опухоли. Также является одной из возможных причин возникновения мутизма. В наших наблюдениях нарастание бульбарных симптомов отмечалось у 6 пациентов, других черепно-мозговых нервов – 17 пациентов.

Рассечение нижнего червя червато сильным артериальным кровотечением и риском возникновения мутизма. Желательно избегать, по крайней мере, в начале удаления опухоли.

Обрыв мозжечковых и конвекситальных вен может происходить в результате быстрого сброса ликвора и регресса гидроцефалии. Венозное кровотечение при этом возникает чрезвычайно редко (в силу низкого венозного давления в сидячем положении), а воздушная эмболия – часто (в силу тех же причин). Частично можно предотвратить установкой наружного дренажа перед началом трепанации.

Пневмоцефалия возникает при попадании воздуха в полость желудочков мозга и субдуральное пространство конвекситальной области. Особенно часто происходит при наличии шунтирующей системы. Предотвратить невозможно, спонтанно регрессирует в течении недели после операции, вызывая умеренные головные боли и ощущение «бульканья» в голове. Пневмоцефалия той или иной степени выраженности наблюдается у всех пациентов после операций в положении «сидя».

Кровотечение из затылочного и циркулярного синуса может возникать при их гипертрофии, и требует их немедленной перевязки или клипирования.

Ликворея и/или возникновение подкожных скоплений ликвора в затылочной области. В некоторой мере связано с негерметичным ушиванием твердой мозговой оболочки и мягких тканей, но основная причина –

сохраняющееся повышение ликворного давления в результате арезорбтивной гидроцефалии или блока ликвора при частичном удалении опухоли. В нашем исследовании наружная ликворея возникла у 2 пациентов, подкожные скопления - у 11.

Инфицирование ликворных путей, проявляющееся в послеоперационном периоде признаками менингита (повышение цитоза, белка, снижение лактата). Антибиотикопрофилактика, соблюдение всех правил асептики и обязательные люмбальные пункции на 3 и 7 день после операции. В нашем исследовании менингит был подтвержден в 10 случаях.

Субдуральная гематома возникает при обрыве конвекситальных вен (см. выше). Как правило, требует дренирования в послеоперационном периоде.

Эпидуральная гематома может возникнуть при установке системы жесткой фиксации при прокалывании оболочечной артерии шипом системы Мейнфилда, особенно у детей младшего возраста. Предотвращается использованием систем мягкой фиксации или обматыванием головы ребенка лейкопластырем в местах жесткой фиксации. В некоторых случаях требует проведения ревизии, ушивания раны.

Конвекситальные гидромы появляются как следствие быстрого регресса гидроцефалии и «западения» мозга. В некоторой мере предотвращается установкой наружного дренажа в начале операции. При отсутствии дислокационных явлений и признаков повышения внутричерепного давления, небольшой глубине и отсутствия прогрессирования, показано наблюдение.

3.1.6 Послеоперационные осложнения

В послеоперационном периоде у 2 пациентов была обнаружена гематома IV желудочка и произведена ревизия операционной раны и удаление гематомы.

В 1 случае пациент находился в отделении реанимации 14 суток, продолженное ИВЛ проводилась до 13 суток, в клинической картине выявлялось нарушение иннервации мышц глотки по надъядерному типу, тетерапарез в нижних конечностях и правой руке до 4 баллов, в левой руке - 2-3 балла, расходящееся косоглазие, разностояние глазных яблок, мутизм, проводилось

зондовое питание, в послеоперационном периоде отмечались повторные генерализованные судороги.

Во 2 случае пациентка после операции пациентка в тот же день была переведена в клиническое отделение. У пациентки выявлялось нарастание очаговых симптомов в виде пареза взора вверх, скандированная речь, вялость. Было выполнено КТ головного мозга и выявлена гематома в месте удаления опухоли, пациентка была оставлена под динамическое наблюдение. На вторые сутки после операции снизился уровень бодрствования до сонливости, появилась дисфоничность голоса, было принято решение о ревизии операционной раны. После удаления гематомы у пациентки выросла неврологическая симптоматика в виде недостаточности 7 нерва слева, появления зрительных галлюцинаций в виде мнимых видений эпизодами: «паутина на потолке», «птичка на кровати», силуэты людей, высказывала маме, что она «раздвоилась: одна сидит рядом, другая ушла по делам». Пациентка находилась под наблюдением психиатра с диагнозом острая галлюциноз-бредовая симптоматика.

У 12% (10 пациентов) после операции по поводу удаления медуллобластомы ЗЧЯ гипертензионная симптоматика не регрессировала, что потребовало установки вентрикулоперитонеального шунта в условиях Института нейрохирургии.

3.2 Оценка радикальности удаления опухоли

Радикальность операции оценивалась по интраоперационным данным и данным послеоперационных снимков (КТ/МРТ головного мозга) у 85 пациентов, первично прооперированных в Институте нейрохирургии в 2005-2007 гг.

Радикальным удалением считается ситуация, когда интраоперационно и по данным послеоперационной МРТ не выявляется остатков опухоли в соответствии с рисунком 29. Субтотальным считается удаление, когда интраоперационно и по данным МРТ на одном из срезов максимальная площадь остатка опухоли не превышает 1,5 см² в соответствии с рисунком 30. Остаток опухоли более 1,5 см² считается частичным удалением опухоли в соответствии с рисунками 31 и 32.

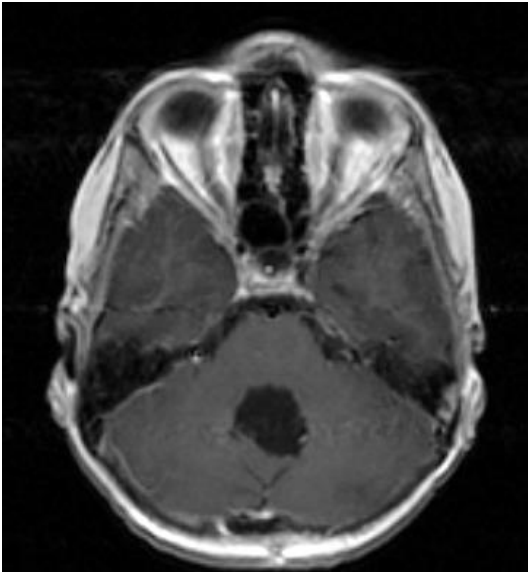


Рисунок 29. – Б-ой М., и/б 4122/07. Радикальное удаление. Остатков опухоли не визуализируется

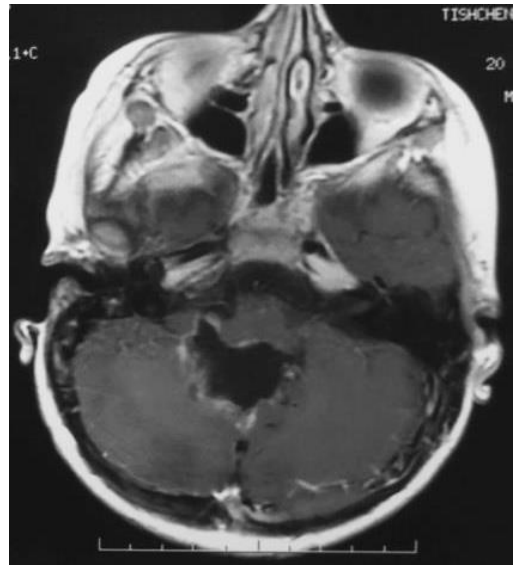


Рисунок 30. – Б-ой Д., и/б 611/05. Радикальное удаление. Размер остатков менее $1,5 \text{ см}^2$

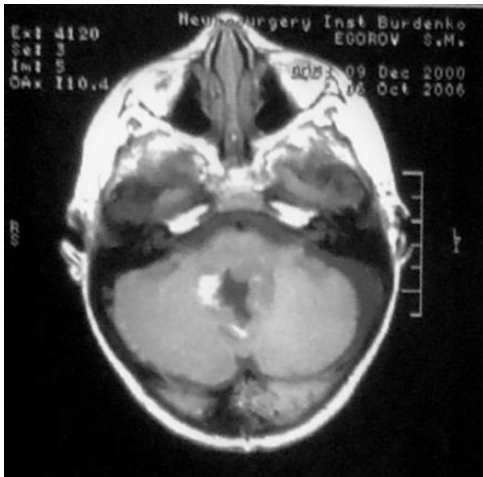


Рисунок 31. – Б-ой Е., и/б 3703/06. Остатки опухоли более $1,5 \text{ см}^2$



Рисунок 32. – Б-ая Д., и/б 2940/07. Остатки опухоли более $1,5 \text{ см}^2$

Радикальное или субтотальное удаление произведено у 55 из 85 первично прооперированных пациента (65%), частичное - у 30 пациентов (35%) (таблица 10).

Таблица 10. – Радикальность удаления медуллобластом (n=85 пациентов)

Радикальность	Количество больных
Радикальное/ субтотальное	55 (65%)
Частичное	30(35%)
Всего	85

3.3 Стадирование (оценка метастазирования)

Для стадирования заболевания использовалась модифицированная шкала Chang С.Н. [40, 81]. Проведен анализ данных МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением на предмет наличия метастазов, а также учитывались данные анализа ликвора на опухолевые клетки.

Всего в нашем исследовании стадия M0 (отсутствие метастазов) выявлялась у 36 из 85 пациентов (42%), первично прооперированных в Институте нейрохирургии в 2005-2007 гг. Со стадией M1 (опухолевые клетки в ликворе) было 8 пациентов, M2-3 (метастазы по головному и спинному мозгу) – 41 пациент в соответствии с рисунком 33.



Рисунок 33. – Б-ой Г., и/б 181/06. Метастазы по спинному мозгу и по субарахноидальному пространству ЗЧЯ. МРТ T1 с контрастом

Из 41 пациента с метастазами по головному и спинному мозгу - метастазы только по головному мозгу (M2) выявлялись у 8 пациентов, метастазы только спинному мозгу (M3) выявлялись у 14 пациентов, метастазы по головному и спинному мозгу выявлялись у 19 пациентов (таблица 11).

Таблица 11. – Стадирование пациентов по Чанг

Метастазирование	Количество больных
M0 (нет метастазов)	36(42%)
M1 (обнаружены опухолевые кетки в ликворе)	8(9%)
M2-3 (метастазирование по головному и спинному мозгу)	41(48%)
M4	0
Всего	85

3.4 Результаты гистологического исследования

3.4.1 Световая микроскопия

Медуллобластома является низкодифференцированной опухолью, состоящей из плотно расположенных нейроэпителиальных клеток с маленькими округлыми ядрами в соответствии с рисунком 34. Характерны митотические фигуры, слабо выраженная цитоплазма. К другим типичным признакам относится наличие розеток Хомера-Райта.[157] В нашем исследовании классификация медуллобластом на традиционные типы была проведена у 80 пациентов из 85 первично прооперированных больных. Классические медуллобластомы выявились в подавляющем большинстве случаев – у 70 из 80 исследованных биопсий пациентов (87%), крупноклеточная/анапластическая медуллобластома – у 8 пациентов (10%), десмопластические медуллобластомы – у 2 пациентов (3%) (таблица 12).

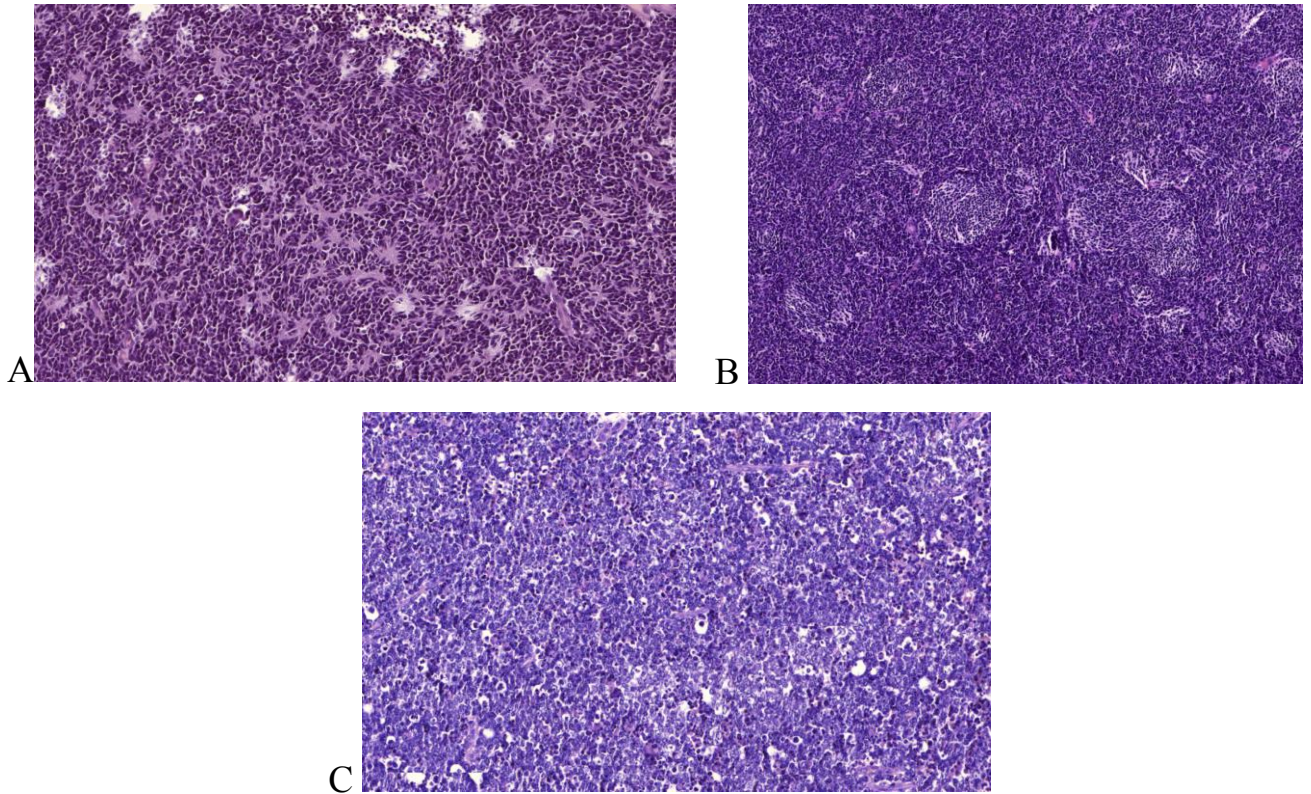


Рисунок 34. – А - Медуллобластома классического типа с большим количеством нейрональных розеток Хомера-Райта., В - Десмопластическая/нодулярная медуллобластома, отличительной особенностью которой являются бледные островки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X200, С - Анапластическая/крупноклеточная медуллобластома, требует проведения дифференциального диагноза с АТРО. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X300

Таблица 12. – Распределение больных по гистологическому типу опухолей

Морфология	Количество больных
Классическая медуллобластома	70 (87%)
Крупноклеточная/анапластическая	8(10%)
Десмопластическая медуллобластома	2(3%)
Всего	80

3.4.2 Иммуногистохимическое исследование

Для верификации диагноза медуллобластома было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к синаптофизину, нейрон специфической енолазе, глиофибрилярному кислому белку; для исключения атипичической тератоидно-рабдоидной опухоли к INI1 (Anti-BAF47); для исключения метастатического характера опухоли к цитокератину 7 и цитокератину 20; для исключения лимфомы к общему лейкоцитарному антигену, маркеру лимфомных клеток и предшественниц В-клеток CD10 и маркеру В-клеток CD20.

Все медуллобластомы показывали нейрональную дифференцировку (положительная экспрессия синаптофизина и нейрон специфической енолазы), в 14 случаях в исследуемой группе в опухоли определялась очаговая экспрессия GFAP, во всех случаях была выявлена тотальная ядерная экспрессия BAF47, что говорило об отсутствии делеции гена INI1; экспрессии эпителиальных и лейкоцитарных маркеров выявлено не было.

Для распределения медуллобластом по молекулярно-генетическим группам было проведено иммуногистохимическое исследование методом «четырёх антител», предложенных Northcott P.A. Использовались следующие антитела: SFRP1 -маркер SHH группы, β -catenin - маркер WNT группы, KCNA1 - маркер группы D и NPR3 маркер группы C в соответствии с рисунками 35 и 36. У 7 пациентов проведение исследования оказалось невозможным по причине плохого качества представленных образцов ткани.

Разделение по молекулярно-генетическим группам было проведено у 78 пациентов из 85 первично прооперированных пациентов. К группе WNT было отнесено 6 пациентов (8%), SHH – 12 пациентов (15%), группа 3 – 12 пациентов (15%), группа 4 – 48 пациентов (62%) (таблица 13).

Таблица 13. – Распределение пациентов по молекулярно-генетическим группам медуллобластом

Молекулярно-генетические группы	Количество больных
WNT	6 (8%)
SHH	12(15%)
Группа 3	12(15%)
Группа 4	48(62%)
Всего	78

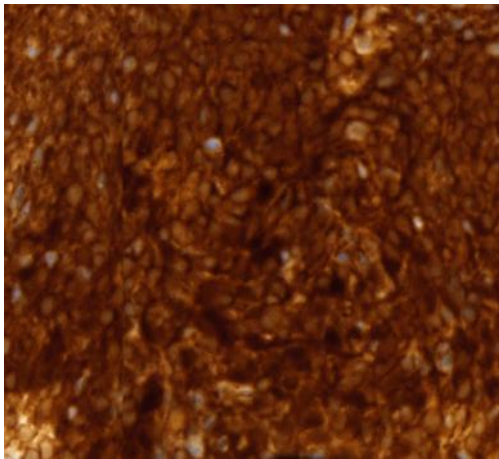


Рисунок 35. – Ядерная экспрессия v-catenin в медуллобластоме группы WNT. Иммуногистохимическое исследование, увеличение X300

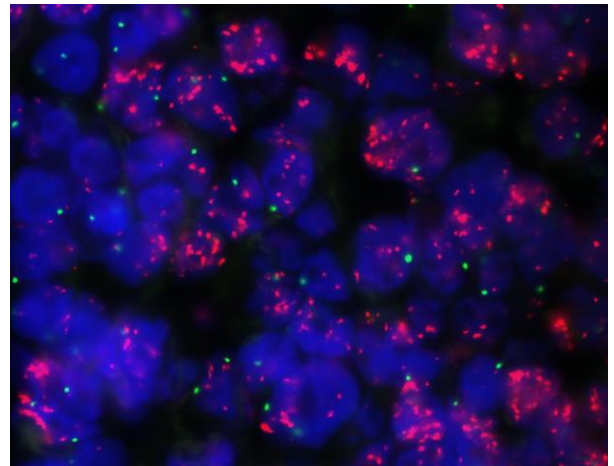


Рисунок 36. – Амплификация гена MYC в медуллобластоме группы 3 (группы C). Флуоресцентная гибридизация in situ

3.4.3 Клиническая характеристика молекулярно-генетических подтипов

Все 6 пациентов группы WNT относились к классическому типу медуллобластом; гендерных различий не определялось - 3 мальчика и 3 девочки; средний возраст составил 10,6 лет (от 6 до 14 лет); только 1 пациент (17%) этой группы был с метастазами в спинной мозг; у 1 пациента (17%) без метастазов выявились опухолевые клетки в ликворе (таблица 14).

Из 12 пациентов SHH группы 9 (75%) относились к классическому типу, 2 (17%) - к десмопластическому, 1 (8%) – крупноклеточная/анапластическая медуллобластома; наблюдалось небольшое превалирование мальчиков - 7 (58%)

мальчиков и 5 (42%) девочек; средний возраст составил 9,3 года (от 3 до 17 лет); метастазы выявились у 2 пациентов (17%) – у одного в головной мозг, у другого пациента в спинной мозг; у 2 пациентов (17%) без метастазов определялись опухолевые клетки в ликворе (таблица 14).

Таблица 14. – Сравнение различных групп медуллобластом

Параметр	Группы медуллобластом			
	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Тип медуллобластом: - классическая	6(100%)	9(75%)	7(58%)	46(96%)
- десмопластическая	-	2(17%)	-	-
-крупноклеточная/ анапластическая	-	1(8%)	5(42%)	2(4%)
Пол: - мужской	3(50%)	7(58%)	9(75%)	35(73%)
- женский	3(50%)	5(42%)	3(25%)	13(27%)
Метастазы: -головной мозг	-	1(8%)	1(8%)	5(10%)
-спинной мозг	1(17%)	1(8%)	2(17%)	9(19%)
-головной и спинной мозг	-	-	6(50%)	11(23%)
Без метастазов	5(83%)	10(83%)	3(25%)	23(48%)
Опухолевые клетки в ликворе	1(17%)	2(17%)	2(17%)	8(17%)

Из 12 пациентов группы 3 к классическому типу относилось 7 (58%) пациентов, 5 (42%) пациентов - крупноклеточная/анапластическая медуллобластома; большинство пациентов были мальчиками (9 мальчиков (75%)

и 3 девочки (25%)); средний возраст составил 7,9 лет (от 3 до 14 лет); у 9 (75%) пациентов на момент диагноза имелись метастазы, причем у 6 пациентов метастазы распространялись по головному и спинному мозгу, у 1 – по головному мозгу, у 2 – по спинному мозгу; опухолевые клетки в ликворе определялись у 2 пациентов (17%) с метастазами по спинному и головному мозгу (таблица 14).

В группе 4 из 48 пациентов 46 (96%) относились к классическому типу медуллобластом, 2 (4%) – крупноклеточные/анapластические медуллобластомы; отмечалось преобладание мальчиков – 35 (73%) мальчиков и 13 (27%) девочек; средний возраст составил 9,1 лет (от 4 до 17 лет); метастазы выявлялись у 1/2 пациентов – 25 (52%) пациентов (5 – метастазы в головной мозг, 11- метастазы по головному и спинному мозгу; 9 – метастазы по спинному мозгу); опухолевые клетки в ликворе определялись у 8 пациентов (17%)(таблица 14).

Дети более старшего возраста относятся к группе WNT, в то время, как дети более младшего возраста, к группе 3 в соответствии с рисунком 37.

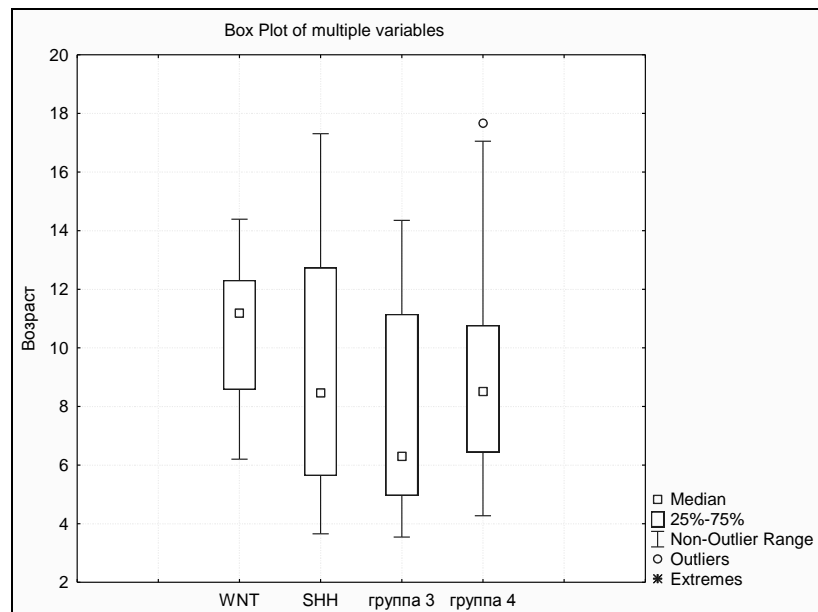


Рисунок 37. – Распределение по возрасту по разным группам медуллобластом на момент операции.

Для пациентов группы WNT характерен классический тип медуллобластом, без разницы по полу, с редкими метастазами.

К группе SHH относятся все десмопластические медуллобластомы, чаще встречается у мальчиков, редко имеются метастазы.

К группе 3 относится наибольшее количество крупноклеточных/анапластических медуллобластом, также встречаются классические медуллобластомы, превалирует у мужского пола, характерно наличие метастазов по головному и спинному мозгу.

К группе 4 относится наибольшее количество медуллобластом, чаще классического типа, но встречаются и крупноклеточные/анапластические типы, с большим преобладанием у мальчиков, у половины на момент диагноза выявляются метастазы. Также стоит отметить, что во всех группах опухолевые клетки в ликворе встречаются с одинаковой частотой – 17%.

3.5 Стратификация

К пациентам со стандартной (средней) группой риска (37 пациентов) отнесены пациенты в возрасте от 3 лет на момент постановки диагноза с тотальным или субтотальным удалением (размер остаточной опухоли до 1,5см²), без макроскопических признаков метастазирования (таблица 15).

Таблица 15. – Стратификация больных с медуллобластомами

Стратификация	Количество больных
стандартная группа риска	37(44%)
высокая группа риска	48 (56%)
Всего	85

3.6 Оценка клинического статуса в послеоперационном периоде.

Динамика неврологической симптоматики до и после операции была проанализирована у 85 пациентов, первично прооперированных по поводу медуллобластомы ЗЧЯ (таблица 16).

Таблица 16. – Динамика неврологической симптоматики после операции (n=85 пациентов)

Симптом	До операции	Регрессировало	Наросло	Итого после операции
Бульбарные нарушения	23(27%)	17(20%)	2(2%)	8(9%)
Мозжечковые нарушения	78(92%)	8(9%)	6(7%)	76(89%)
Пирамидная недостаточность	0	0	19(22%)	19(22%)
Недостаточность 7 нерва	9(11%)	7(8%)	8(9%)	10(12%)
Эпиприступы	0	0	3(4%)	3(4%)

Бульбарные нарушения в виде поперхивания или ослабления глоточного рефлекса в послеоперационном периоде наблюдались у 8 пациентов (9%). У 2 из них бульбарные нарушения не выявлялись до операции. Из 23 пациентов с наличием бульбарных нарушений до операции регресс симптоматики наблюдался у 17 пациентов.

Мозжечковые нарушения в виде атаксии и шаткости походки после операции наблюдались у подавляющего количества пациентов - 76 (89%) из 85 пациентов. У 6 из них до операции мозжечковых нарушений не выявлялось. Из 78 пациентов, у которых в дооперационном периоде выявлялась шаткость походки, у 8 она регрессировала после операции.

Пирамидная недостаточность выявлялась у 19 (22%) из 85 пациентов после операции. До операции данная симптоматика ни у одного пациента не выявлялась.

У 9 пациентов (11%) после операции выявлялась недостаточность 7 нерва. У 7 пациентов парез лицевой мускулатуры до операции не выявлялся. Из 9

пациентов, у которых в дооперационном периоде присутствовала недостаточность 7 нерва, у 7 он регрессировал.

В 3 случаях у пациентов в послеоперационном периоде появились эпилептические приступы. У 1 пациента на 1-е сутки после операции развился фокальный судорожный припадок, начавшийся с мимической мускулатуры правой половины лица, в дальнейшем эпилептический приступ больше не повторялся. У 1 пациента на 7-е сутки после операции наблюдались комплексные парциальные эпилептические приступы, проявляющиеся нарушением сознания, клоническими судорогами языка, левой половины лица и левой руки, в связи с чем ребенок переведен в ОРИТ, интубирован. На фоне противосудорожной и интенсивной терапии состояние стабилизировалось, пароксизмальная симптоматика прекратилась. И у 1 пациента на 1-е сутки после операции отмечено появление тонического напряжения, опистотонуса, ротация взора влево и вниз, эпизоды апноэ, чередующиеся с глубокими вздохами, десатурация. Назначена противоэпилептическая терапия, прием которой продолжается до настоящего времени.

Таким образом, после операции наблюдается существенный регресс бульбарной симптоматики, что может объясняться уменьшением компрессии ствола мозга; мозжечковые нарушения остаются практически без изменений, так как вызваны разрушением червя и гемисфер мозжечка опухолью; а также отмечается значительное нарастание пирамидной симптоматики.

3.7 Мутизм

Мутизм разной степени выраженности в послеоперационном периоде наблюдался у 18 из 85 пациентов (21%), первично прооперированных по поводу медуллобластомы. Отмечалось преобладание у мальчиков: 12 мальчиков и 6 девочек. Возраст от 4 до 12 лет.

У 2 пациентов, у которых в последующем развился мутизм, перед операцией (за день до операции и в день операции) отмечалось психоэмоциональное возбуждение, потребовавшее осмотра психиатра и назначение седативной терапии.

В большинстве случаев (у 7 пациентов) возникновение мутизма отмечено на 1-е сутки после операции, на 2-е сутки – у 5 пациентов, на 3-е сутки - у 3 пациентов, на 4-е сутки – у 1 пациента, на 6 сутки у 1 пациента, на 7-е сутки у 1 пациента.

Интраоперационные факторы. Признаки инфильтрации дна IV желудочка отмечались у 53 из 85 пациентов, из них у 11 после операции развился мутизм. Рассечение червя было выполнено у 20 пациентов, мутизм развился только у 5 из них. Ревизия операционной раны и удаление гематомы на месте удаленной опухоли было выполнено у 2 пациентов, у 1 из них развился мутизм. Вынужденная коагуляция ветвей задне-нижней мозжечковой артерии была выполнена у 6 пациентов, у 2 из них развился мутизм.

У всех пациентов наблюдалось отсутствие или снижение речевой продукции, общение происходило при помощи мимики, жестов, иногда мычания, также у всех пациентов происходило снижение произвольной активности, беспричинный плач, крик, эмоциональная лабильность, на болевые раздражители так же реакция в виде плача, крика, страдальческое выражение лица, ограничение контакта. Отсутствие сна выявлялось у 9 пациентов.

Из 18 пациентов с развившимся мутизмом 2 пациента скончались от прогрессии заболевания, у 2 пациентов отдаленный катамнез не прослежен.

Из 14 пациентов регресс мутизма наблюдался у 11 пациентов (79%), у 3 пациентов в катамнезе наблюдаются остаточные явления: гипомимия, монотонность голоса, дизартрия и скандированная речь.

Стоит обратить внимание, что все пациенты с мутизмом относились к классическому типу медуллобластом. Иммуногистохимическое исследование проведено у 15 пациентов с мутизмом. К группе 4 относилось абсолютное большинство – 13 пациентов, 2 пациента относились к группе 3 (таблица 17).

Таблица 17. – Влияние интраоперационных факторов риска на возникновение мутизма (средний уровень признака – 21%)

Факторы риска	мутизм при наличии признака	мутизм при отсутствии признака	Beta*	p-level*
Гидроцефалия	27%	0%	0,27	< 0,01
Застой на глазном дне	26%	8%	0,18	0,08
Поражение VII нерва (да/нет)	45%	18%	0,26	< 0,05
Поперхивание при глотании	26%	19%	0,07	> 0,1
Локализация (IV/гемисфера, червь)	25%	10%	0,07	> 0,1
Рассечение червя мозжечка (да/нет)	25%	20%	0,09	> 0,1
Инфильтрация дна (да/нет)	21%	22%	0,03	> 0,1
Коагуляция ветвей ЗНМА (да/нет)	23%	21%	0,01	> 0,1
Частичное/радикальное удаление	23%	19%	0,02	> 0,1
Группа риска (высокая/стандартная)	28%	13%	0,15	> 0,1
Наличие метастазов (да/нет)	38%	11%	0,25	< 0,02
Молекулярно-генетический тип – группа (C+D/WNT+SSH)	25%	0%	0,3	0,009
Гистология - классический тип	100%	0%		

* данные множественного линейного регрессионного анализа

У всех пациентов с развившимся мутизмом до операции имелась окклюзионная гидроцефалия, первым проявлением заболевания была гипертензионная симптоматика, только в 1 случае первым проявлением заболевания являлась шаткость походки.

Необходимо отметить, что у 10 из 18 больных (55%) мутизм сочетался с грубой неврологической симптоматикой: пирамидная симптоматика, бульбарные нарушения, недостаточность 7 нерва и др.

Таким образом, клиническим проявлением мутизма является снижение речевой продукции, активности, эмоциональная лабильность, ограничение контакта, нарушение сна. В 79% случаев явления мутизма регрессируют.

Среди дооперационных факторов риска достоверно значимым является наличие гидроцефалии и поражения 7 нерва, мутизм также встречается чаще у больных с поперхиванием при глотании и застоем на глазном дне.

Не имеют значения пол, возраст, мозжечковая симптоматика, наличие рвот, икот. Нет разницы в частоте возникновения мутизма у больных с различной локализацией опухоли.

Среди интраоперационных факторов риска, ни один не оказался значимым: рассечение червя мозжечка, доступ, радикальность удаления, гемодинамические нарушения и даже степень инфильтрации дна IV желудочка.

Зато достоверно повышенный риск возникновения мутизма имеют больные с наличием метастазов, относящиеся к высокой группе риска, а также имеющие медуллобластомы классического типа, С и D молекулярно-генетических групп.

В целом складывается впечатление, что факторами риска возникновения мутизма является дооперационное поражение ствола головного мозга (внутричерепная гипертензия, поражение VII, IX, X, XII черепно-мозговых нервов). Вторым фактором является наличие метастазов на момент операции. Такие больные попадают в высокую группу риска, а гистологические типы медуллобластом, а также группы С и D как раз склонны к повышенному метастазированию.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ.

4.1 Анализ выживаемости в зависимости от факторов риска

79 пациентов проходили лечение по Протоколу M2000, включающего помимо удаления медуллобластомы, проведение лучевой и химиотерапии. Катамнез прослежен у 78 пациентов. Рецидив медуллобластомы возник у 17 пациентов, умерли 13 пациентов.

В целом 5-летняя ОВ (общая выживаемость) составила 81% в соответствии с рисунком 38, 5-летняя БРВ (безрецидивная выживаемость) - 75% в соответствии с рисунком 39. Медиана выживаемости - 61 ± 26 мес.

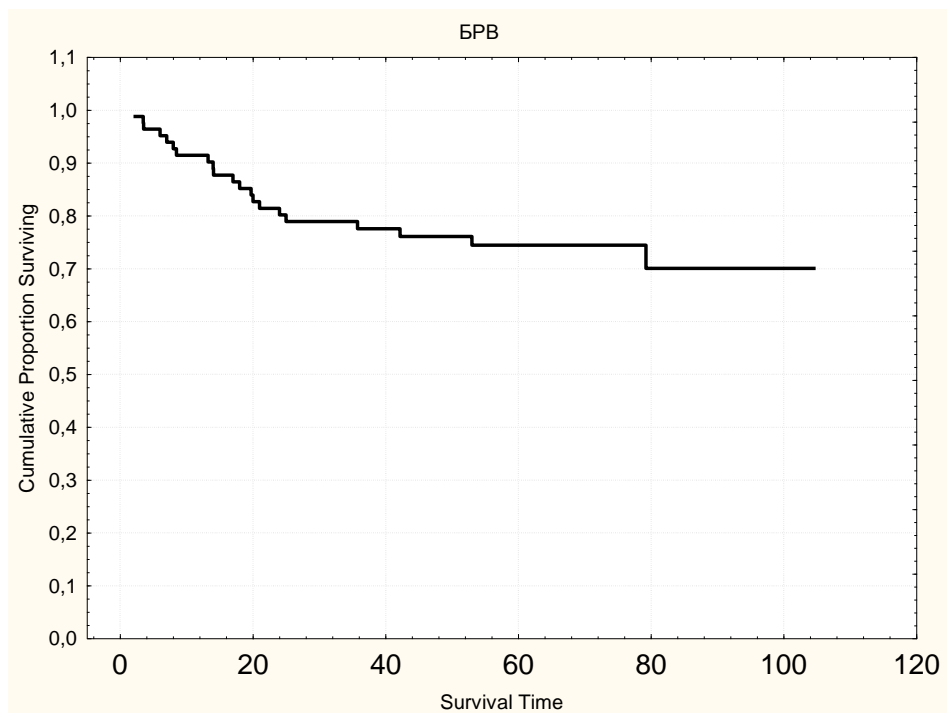


Рисунок 38. – ОВ детей оперированных по поводу медуллобластомы в 2005-2007гг. в возрасте старше 3 лет

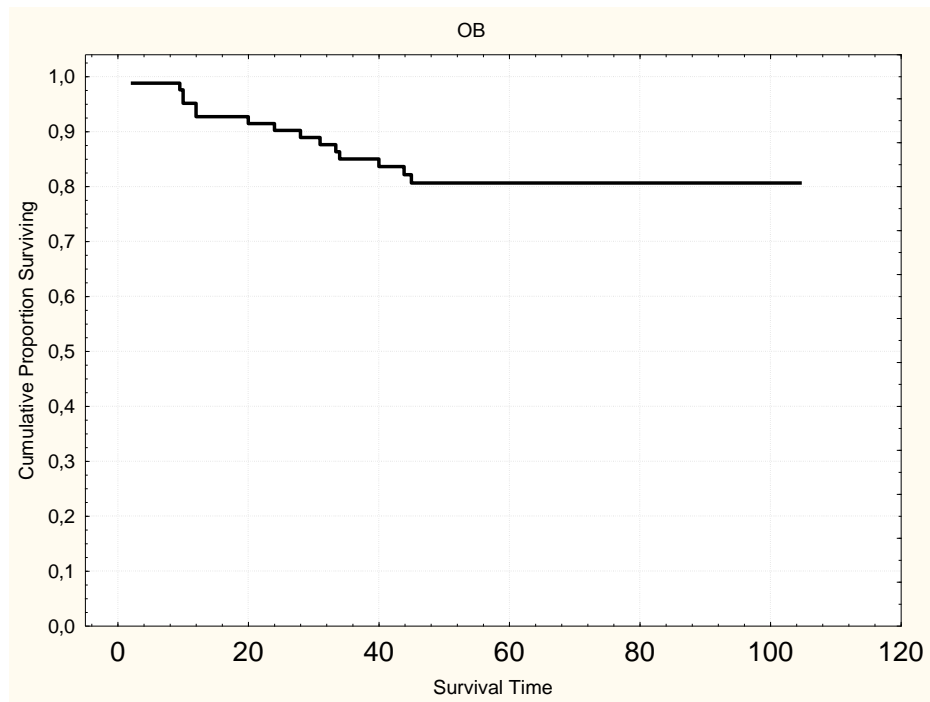


Рисунок 39. – БРВ детей оперированных по поводу медуллобластомы в 2005-2007гг. в возрасте старше 3 лет

4.1.1 Влияние варианта химиотерапии на выживаемость больных

Пациенты рандомизировались на 2 химиотерапевтических рукава: цикловая химиотерапия и поддерживающая. Цикловая химиотерапия проведена у 36 пациентов, поддерживающая – у 43 пациентов.

В группе с поддерживающей химиотерапией рецидив возник у 10 пациентов, в группе с цикловой химиотерапией – у 7. Умерло 7 пациентов, проходивших лечение по поддерживающей химиотерапии, 6 – по цикловой химиотерапии. Нами не было выявлено достоверной разницы ОВ и БРВ между двумя рукавами протокола M2000 ($p=0,45$). 5-летняя БРВ при цикловой химиотерапии составила 80%, 5-летняя БРВ при поддерживающей химиотерапии - 74% в соответствии с рисунком 40.

Таким образом, не выявлено принципиальной разницы в выживаемости в зависимости от вида химиотерапии – цикловой или поддерживающей.

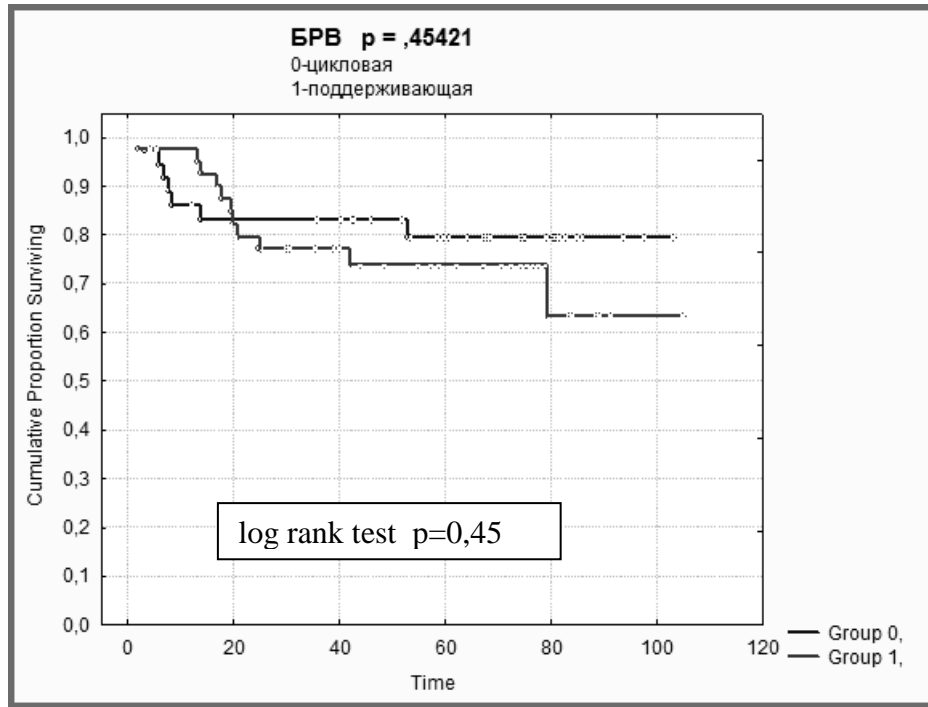


Рисунок 40. – Зависимость БРВ от химиотерапевтического рукава протокола M2000 (поддерживающая и цикловая химиотерапия).

4.1.2 Влияние группы риска на отдаленную выживаемость больных

Все пациенты, проходившие лечение по протоколу M2000, ретроспективно были разделены на группы риска. В стандартную группу риска входили пациенты с радикально удаленной опухолью или размерами остаточной опухоли не более 1,5 см², отсутствием опухолевых клеток в ликворе и отсутствием метастазов – по нашим данным 35 пациентов. В высокую группу риска (44 пациента) входили пациенты, размеры остаточной опухоли у которых составляли более 1,5 см² в максимальном сечении и/или имелись данные о наличие опухолевых клеток в ликворе и/или имелись метастазы.

ОВ и БРВ были достоверно выше в группе стандартного риска ($p=0,0186$ и $0,0012$). 5-летняя БРВ у пациентов стандартной группы риска составила 94%, 5-летняя БРВ у пациентов с высокой группой риска - 62% в соответствии с рисунком 41.

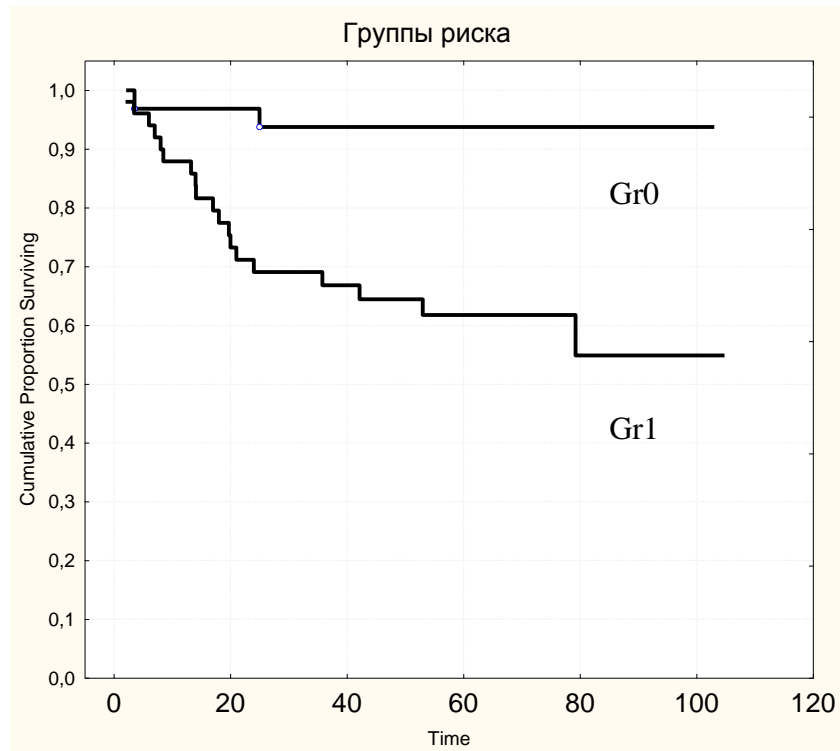


Рисунок 41. – Зависимость БРВ от группы риска.
Gr0 – стандартный риск, Gr1 – высокий риск (log rank test $p = 0,0012$)

Таким образом выявлено, что распределение больных на группы риска оказалось адекватным и имеет принципиальное значение для определения прогноза заболевания.

4.1.3 Влияние радикальности удаления опухоли на выживаемость больных

Мы сравнили ОВ и БРВ пациентов с радикально удаленной опухолью (остаток менее $1,5 \text{ см}^2$) – 51 пациент, с пациентами с нерадикально удаленной опухолью – 28 пациентов. В нашем исследовании выявилась достоверная разница ($p < 0,005$) в выживаемости между пациентами с радикально удаленной опухолью и пациентами, с остатком опухоли более $1,5 \text{ см}^2$. При радикальном удалении опухоли выживаемость оказалась выше, чем при нерадикальном: 5-летняя БРВ у пациентов с радикально удаленной опухолью составила 85%, 5-летняя БРВ у пациентов с остатками опухоли более $1,5 \text{ см}^2$ – 59% в соответствии с рисунком 42.

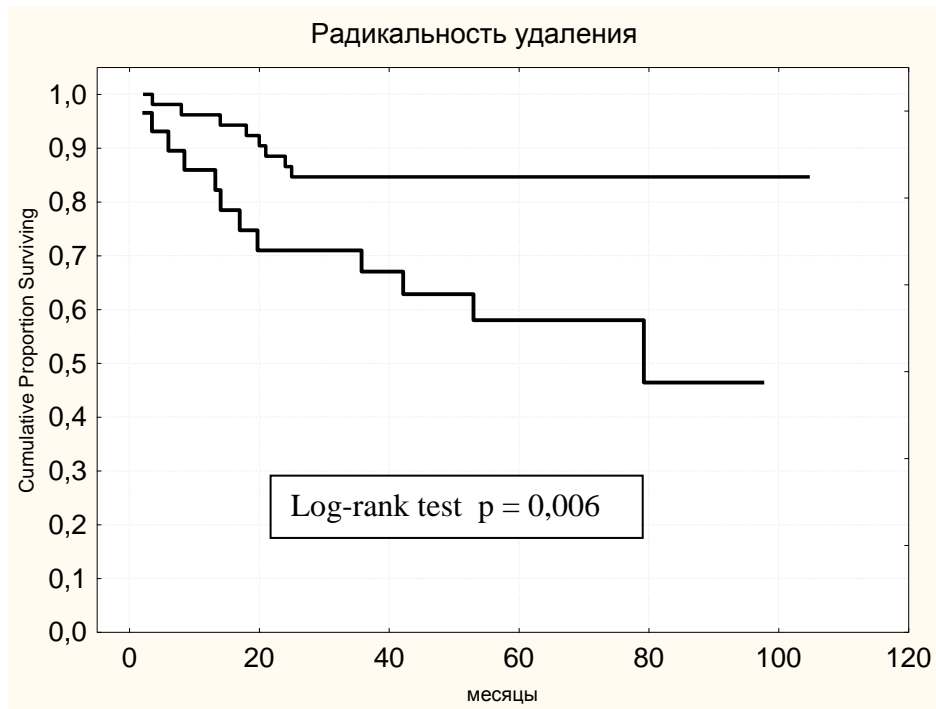


Рисунок 42. – Зависимость безрецидивной выживаемости от радикальности удаления опухоли. Group 0 – радикальное удаление, Group 1 – остаток опухоли более 1,5 см². (p = 0,00636)

Таким образом, показано, что радикальность удаления оказывает существенное влияние на отдаленную выживаемость больных.

4.1.4 Влияние метастазов на отдаленную выживаемость больных

По нашим данным, из 79 пациентов, прооперированных в Институте нейрохирургии и получавших лечение по протоколу M2000, 46% (36 пациентов) на момент постановки диагноза имели стадию M2-3. Выявилась достоверная разница (Gehan's Wilcoxon Test p=0,034) между БРВ у пациентов без метастазов (M0 стадия) (35 пациентов) и у пациентов со стадией M2-3 (36 пациентов).

Из 36 пациентов с наличием метастазов (стадия M2-3), у 7 выявлены опухолевые клетки в ликворе, у 18 пациентов не выявлены опухолевые клетки в ликворе, у 11 пациентов анализ ликвора на опухолевые клетки не проводился в связи с риском вклинения. У пациентов с наличием метастазов выживаемость ниже, чем у пациентов без метастазов. 5-летняя БРВ у пациентов со стадией M0 89%, у пациентов со стадией M2-3 – 61% в соответствии с рисунком 43. Из 35

пациентов без метастазов (стадия M0) у 6 возникли рецидивы и только 2 пациента умерли. У 11 из 36 пациентов с наличием метастазов (M2-3) возникли рецидивы и они скончались.

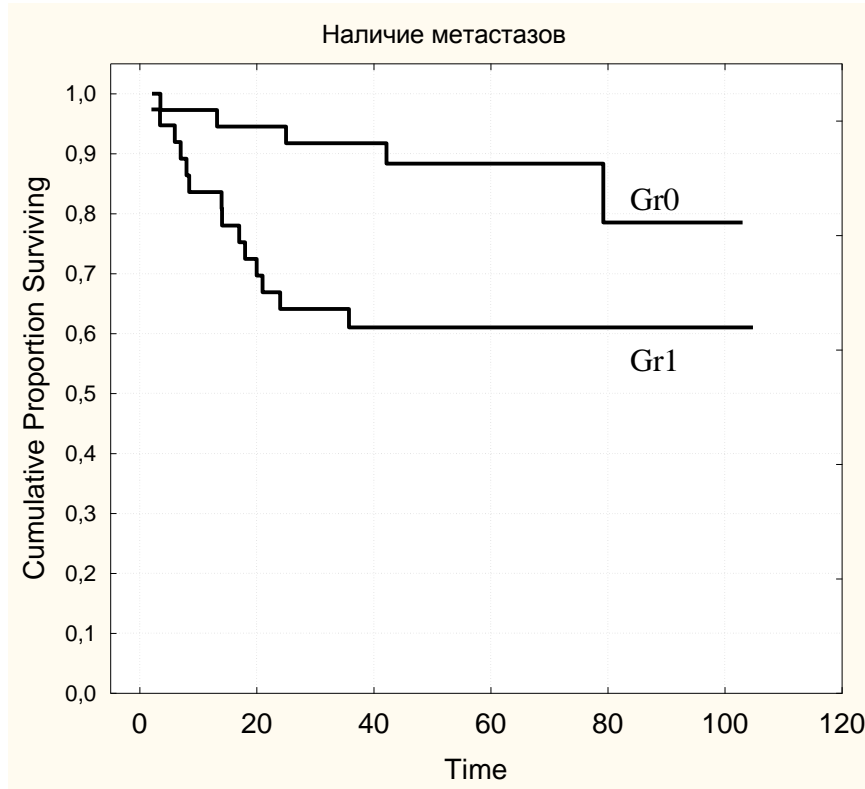


Рисунок 43. - Зависимость БРВ от наличия метастазов.
Gr0 – стадия M0, Gr1 – стадия M2-M3
Gehan's Wilcoxon Test $p=0,034$

В нашем исследовании было 8 пациентов со стадией M1. Всего опухолевые клетки в ликворе выявлялись у 15 пациентов, у 6 пациентов при этом имелись метастазы в головной и спинной мозг, поэтому мы исключили из сравнения пациентов, у которых помимо наличия опухолевых клеток в ликворе выявлялись метастазы по головному и спинному мозгу. Достоверной разницы БРВ между стадиями M0 и M1 не выявлено (Log-rank test $p = 0,42568$). 5-летняя БРВ у пациентов с M0 стадией составила 89%, у пациентов с M1 стадией 75% в соответствии с рисунком 44.

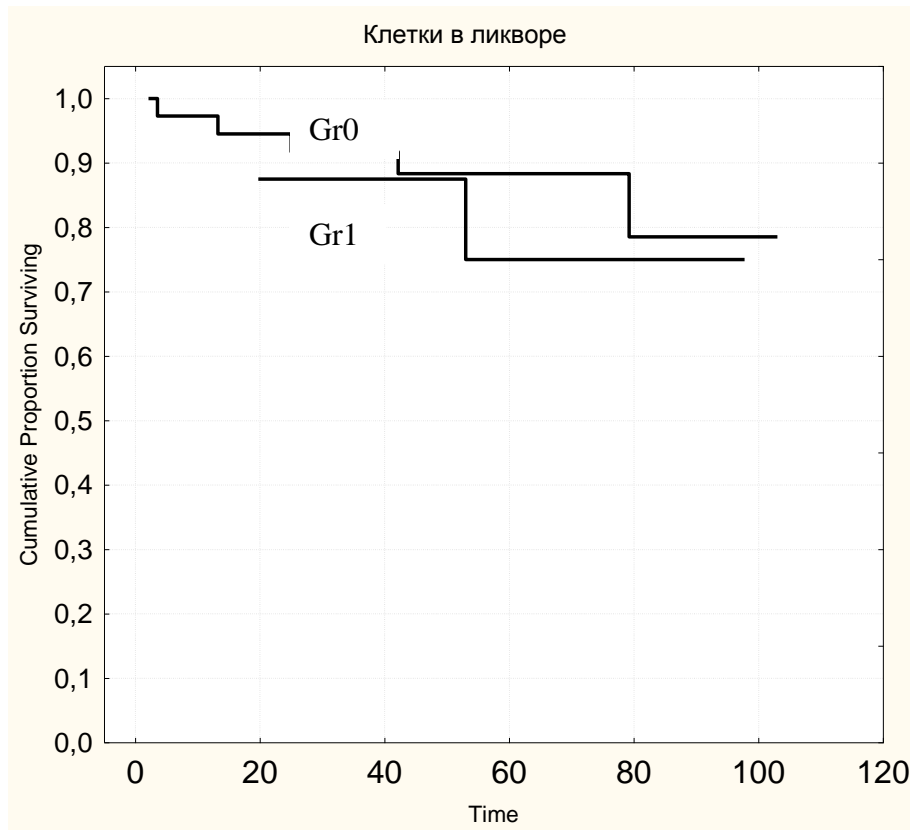


Рисунок 44. – Зависимость БРВ от наличия опухолевых клеток в ликворе. Gr0 – опухолевые клетки в ликворе не выявлены, Gr1 – выявлены опухолевые клетки в ликворе.
Log-rank test $p = 0,42568$

Таким образом показано, что наличие метастазов в головной и\или спинной мозг на момент операции (стадия М2-3) значительно ухудшает прогноз заболевания.

При этом выявлено, что наличие опухолевых клеток в ликворе (стадия М1), как маркер метастазирования не имеет достоверной значимости.

4.1.5 Связь между гистологическими и молекулярно-генетическими группами медуллобластом и прогнозом заболевания

В нашем исследовании было выявлено 70 больных с классической формой медуллобластомы, 2 – с десмопластической и 8 – с крупноклеточной. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 77%, 100% и 62% в соответствии с рисунком 45.

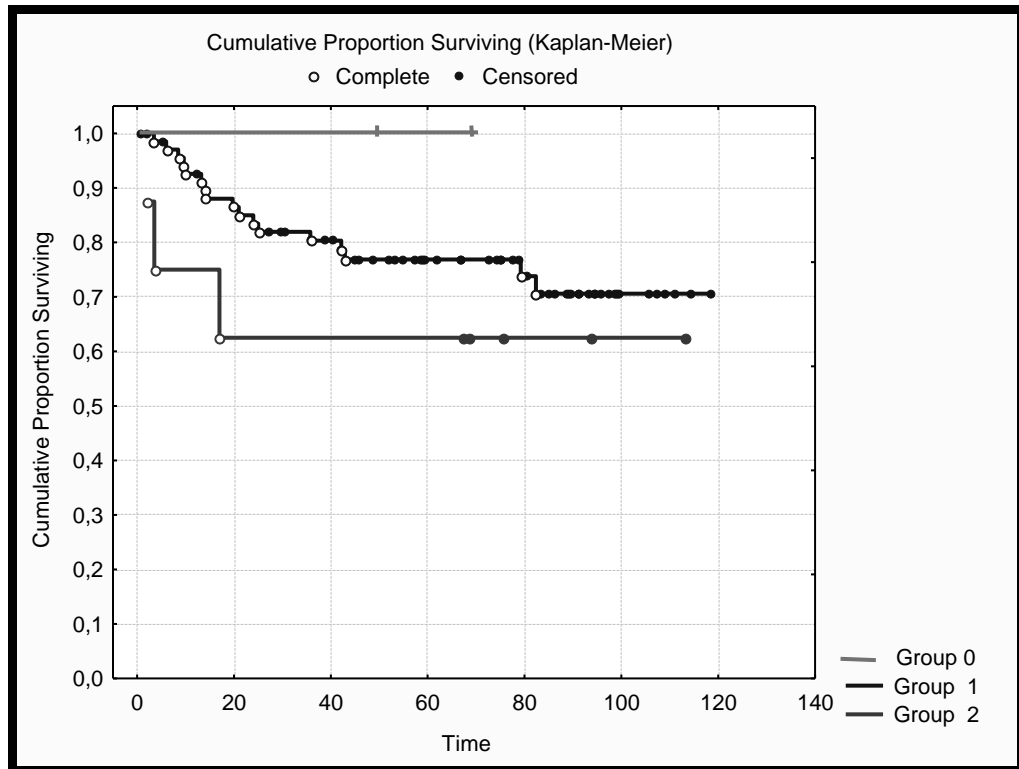


Рисунок 45. – Зависимость БРВ от гистологического типа медуллобластом. Group 0 – десмопластическая, Group 1 – классическая и Group 2 – крупноклеточная ($p = 0,041$)

Таким образом, наилучшая выживаемость определяется у больных с десмопластической формой опухоли (100%), хуже показатели для больных с классической формой (77%), наиболее низкая выживаемость наблюдалась у пациентов с крупноклеточными медуллобластомами (62%).

Распределение по молекулярно-генетическим группам медуллобластом у пациентов, первично оперированных в Институте нейрохирургии и в дальнейшем получивших лечение по протоколу M2000, было проведено иммуногистохимическим методом у 73 из 79 пациентов.

Группа WNT составила 8% (6 пациентов), SHH - 15% (11 пациентов), C (группа 3) -15% (11 пациентов) и D (группа 4) -62% (45 пациентов). Наилучшие показатели выживаемости в группе WNT - 100% ОВ и БРВ. 5-летняя БРВ в группе SHH составила 75%, в группе C – 44%, в группе D – 79%. Наихудшие показатели выживаемости в группе C (3 группа), в группе SHH и D (4 группа) уровень выживаемости средний в соответствии с рисунком 46.

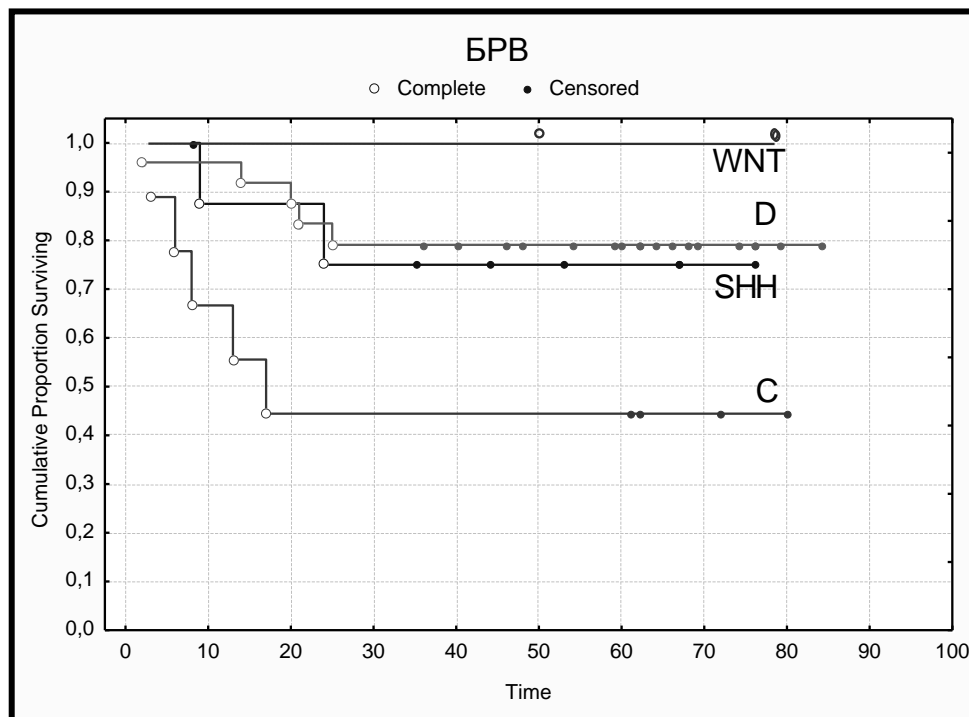


Рисунок 46. – Зависимость БРВ от молекулярно-генетических групп медуллобластом ($p = 0,045$)

Таким образом подтверждено, что молекулярно-генетические особенности опухоли оказывают решающее влияние на прогноз жизни больного.

4.2 Оценка клинического статуса в отдаленном периоде

4.2.1 Неврологические последствия

В отдаленном периоде осмотр невролога проведен у 58 из 66 выживших пациентов (таблица 18).

Таблица 18. – Неврологические нарушения на различных этапах заболевания

Симптоматика	До опер	После операции			В отдаленном периоде		
		Регресс	Без динамики	Появление симптомов	Регресс	Без динамики	Появление симптомов
Атаксия	54	5	49	3	7	45	0
бульбарные нарушения	15	11	4	1	4	1	1
Недостаточность 7 н.	8	7	1	4	0	5	5
пирамидные нарушения	0	0	0	15	10	5	3
Эпи-припадки	0	0	0	3	2	1	5
Мутизм	0	0	0	14	11	3	0

Атаксия. До операции атаксия имела у 54 (из 58 обследованных в отдаленном периоде больных). Атаксия регрессировала только у 5 больных в послеоперационном периоде и у 7 в отдаленном. У остальных больных (45 из 54) атаксия осталась без динамики.

Бульбарные нарушения. До операции бульбарные нарушения имелись у 15 больных и у 11 быстро регрессировали после операции, вероятно, за счет декомпрессии ствола мозга. Появились бульбарные симптомы вследствие операции только у 1 больного. В отдаленном периоде продолжался регресс

симптоматики, однако обращает на себя внимание появление бульбарных симптомов у 1 больного (не связанное с рецидивом).

Недостаточность 7 нерва выявлена у 8 больных до операции и у 7 из них быстро регрессировал в послеоперационном периоде (вероятно, также в результате декомпрессии ствола). Обращает на себя внимание появление симптома у 4 больных в результате хирургического вмешательства (вероятно за счет травмы дна IV желудочка). У всех этих больных парез лицевой мускулатуры остался в дальнейшем без динамики. Заслуживает внимание также факт появления у 5 больных этого нарушения в отдаленном периоде (не связанное с рецидивом).

Пирамидные нарушения различной степени выраженности (от 4 баллов до гемиплегии и развития контрактур) появились после операции у 15 человек и постепенно регрессировали у 10 из них. Как правило, грубая пирамидная симптоматика сочеталась с другими симптомами поражения ствола мозга: появлением недостаточности 7 нерва, нарастанием или появлением бульбарной симптоматики, эписиндром.

Мутизм регрессировал в отдаленном периоде у 11 из 14 наблюдавшихся больных. как правило, он сочетался с грубой неврологической симптоматикой: пирамидная симптоматика, бульбарные нарушения, недостаточностью 7 нерва, и др.

Фокальная эпилепсия в отдаленном периоде появляется у 6 пациентов, у 1 пациента она появилась после операции и сохраняется в дальнейшем. У 2 пациентов после операции отмечалось несколько эпизодов судорог, которые в дальнейшем не повторялись и не требовали постоянного приема противосудорожных препаратов.

Сравнительный анализ неврологической симптоматики в до-, послеоперационном и в отдаленном периоде показал, что имеется 2 группы больных.

Первая группа – больные, у которых в клинической картине до операции выявлялась гидроцефалия, атаксия, бульбарные нарушения, недостаточность 7

нерва. Все эти симптомы, за исключением атаксии, практически полностью регрессируют после операции.

Вторая группа – больные, у которых произошло нарастание симптоматики в результате операции. Эти больные представляют собой единую группу больных с тяжелым течением послеоперационного периода и симптоматика у них регрессирует значительно медленнее. Так, недостаточность 7 нерва осталась без динамики у всех больных, пирамидные нарушения – у 5 (из 15), мутизм – у 3 (из 11), бульбарные нарушения – 1 (из 3).

Обращает на себя внимание появление неврологической симптоматики у ряда больных в послеоперационном периоде, не связанное с рецидивом опухоли и метастазированием: бульбарные нарушения – у 1 больного, недостаточность 7 нерва – у 5, пирамидные нарушения – у 3, эпилептики – у 5. Это может быть связано с нейротоксическим эффектом лучевой и химиотерапии.

Таким образом, в отдаленном периоде регрессирует симптоматика, возникшая у больного в дооперационном периоде (вызванная опухолью), в то же время, симптоматика появившаяся у ребенка после операции (и вызванная действиями хирурга) регрессирует значительно медленнее. Появление новой неврологической симптоматики может быть связано с нейротоксическим действием комбинированной терапии.

4.2.2 Снижение слуха

Тщательное отоневрологическое обследование в отдаленном периоде, включавшее аудиограмму, было проведено у 57 детей. У 12 пациентов выявлена нейросенсорная тугоухость. У 11 пациентов двусторонняя и у 1 пациента односторонняя справа I степени.

Из 11 пациентов с двусторонней нейросенсорной тугоухостью у 1 пациента выявлена I степень нарушения, у 6 – II степень, у 2 пациентов выявлялась двусторонняя нейросенсорная тугоухость III степени. У 2 пациентов выявлялась тугоухость различной степени на разные уши: у одного - справа 1 степени, слева 2 степени, у другого – справа 3 степени, слева - 4 степени (таблица 19).

Таблица 19. – Распределение пациентов в зависимости от степени снижения слуха

Снижение слуха	Степень снижения слуха		
	I степень	II степень	III степень
Односторонняя тугоухость	1	-	-
Двусторонняя тугоухость	1	7*	3**

* у 1 пациента справа - 1 степени, слева - 2 степени

**у 1 пациента справа - 3 степени, слева - 4 степени

Таким образом выявлено, что у 1/4 детей после комбинированного лечения медуллобластом развивается нейросенсорная тугоухость

4.2.3 Нейропсихологические последствия

Нейропсихологическое обследование в отдаленном периоде проведено у 43 детей (29 мальчиков и 14 девочек).

Дефекты психической сферы были подразделены на восемь больших разделов и выявлялись в той или иной степени выраженности у всех больных (100%). Нарушения праксиса встречаются в 90% случаев, нарушения зрительного гнозиса – в 60%, нарушение конструктивной деятельности встречается в 58% случаев, нарушение речи – 50%, снижение памяти - у 50% детей, нарушение мышления - у 46%, снижение внимания - у 45% пациентов, снижение активности - у 30% больных в соответствии с рисунком 47.

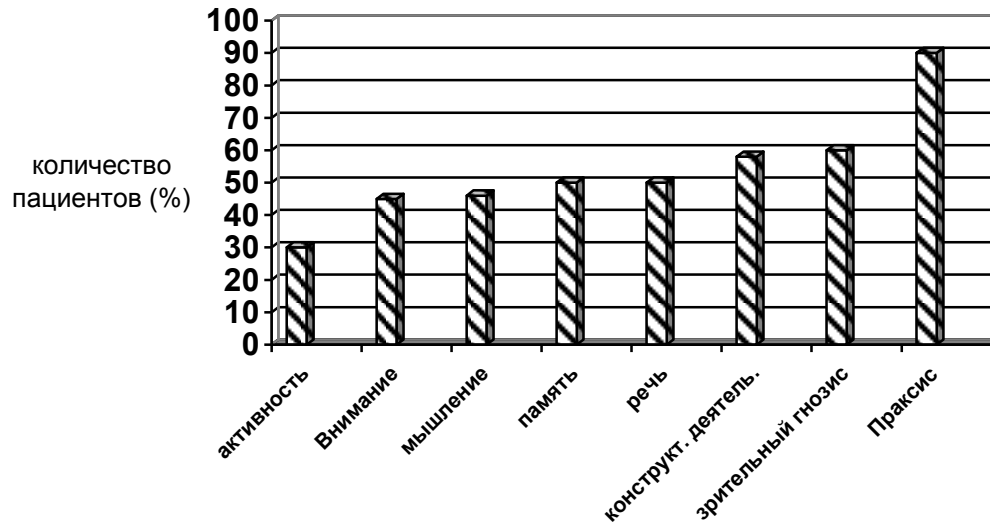


Рисунок 47. – Частота встречаемости когнитивных нарушений в исследуемой группе больных

Все дети были разделены на две группы. В первую группу вошли дети с легкими нарушениями, имеющие незначительные когнитивные дефекты, практически не препятствующие ни овладению программой средней общеобразовательной школы, ни полноценному общению со сверстниками. Во вторую группу вошли дети с инвалидизирующими когнитивными дефектами в сочетании с резко ограниченными возможностями социализации.

В группе 1 вошло 23 пациента, мальчики составляли 57%, а в группе 2 - 20 пациентов, мальчики - 77%. В I группе пациентов, где когнитивные дефициты были минимальны, возраст манифестации заболевания составил 7,3 года, а в II группе (больные с грубыми нарушениями) – 6,5 лет. Соотношение нарушений ВПФ в первой и второй группах больных в соответствии с рисунком 48.

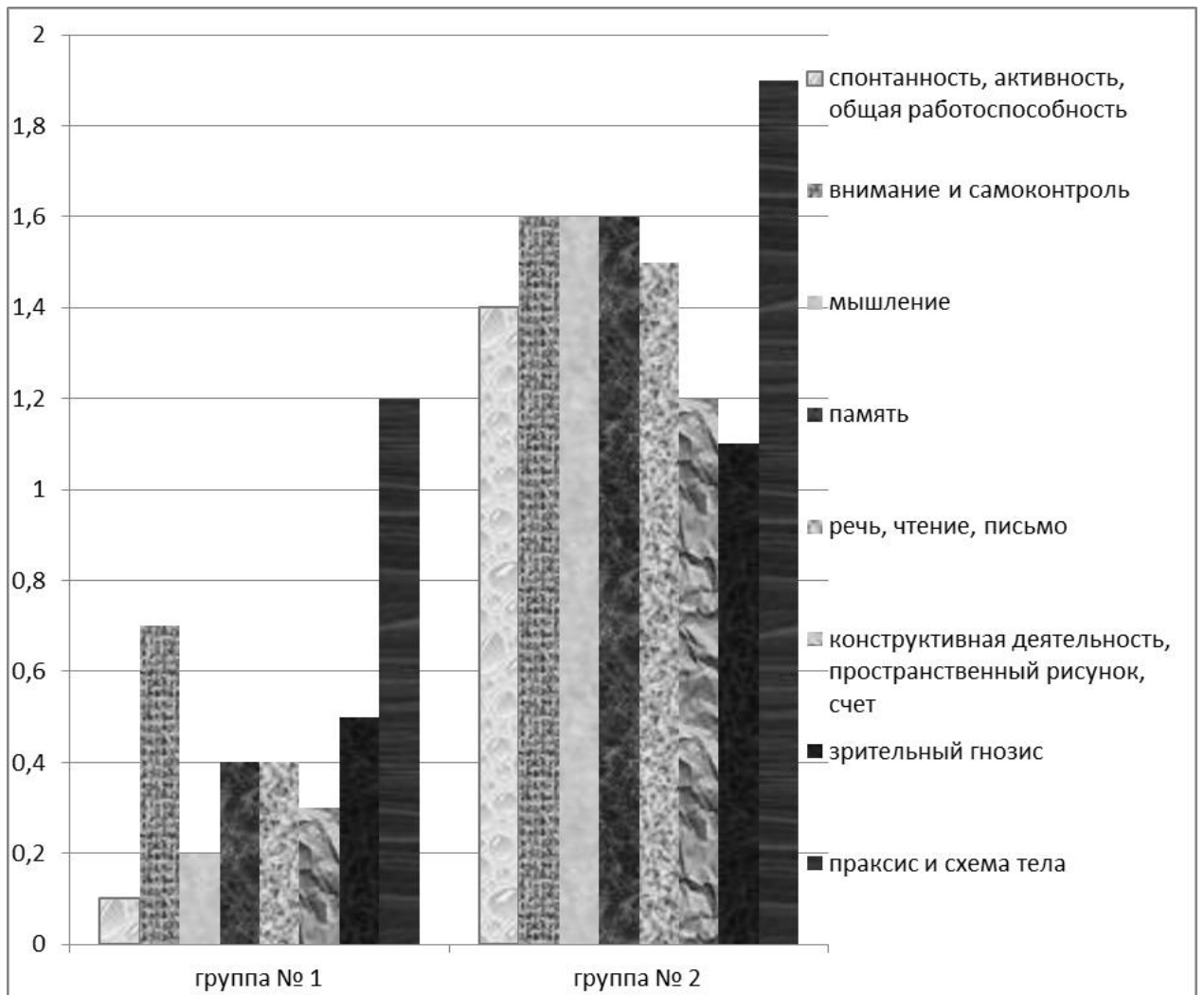


Рисунок 48. – Средние значения выраженности когнитивных дефектов в первой и второй группах

Мы изучили корреляцию возраста начала лучевой терапии и нарушения различных психических функций. Наиболее достоверная зависимость нарушений была получена при анализе функций мышления. ($R_{x/y} = 0,31$; $p < 0,05$) (таблица 20).

Таблица 20. – Корреляция возраста начала лучевой терапии и нарушения различных функций ВНД

	Коэффициент корреляции R	p
Сpontанность, активность, общая работоспособность	-0,12	0,46
Внимание и самоконтроль	-0,21	0,2
Мышление	-0,31	0,05
Память	-0,23	0,18
Речь, чтение, письмо	-0,18	0,3
Конструктивная деятельность, пространственный рисунок, счет	-0,24	0,15
Зрительный гнозис	-0,25	0,15
Праксис и схема тела	-0,03	0,85

Корреляционный анализ показал, что чем меньше был возраст ребенка на момент начала комбинированного лечения, тем в большей степени были нарушены высшие психические функции в соответствии с рисунком 49.

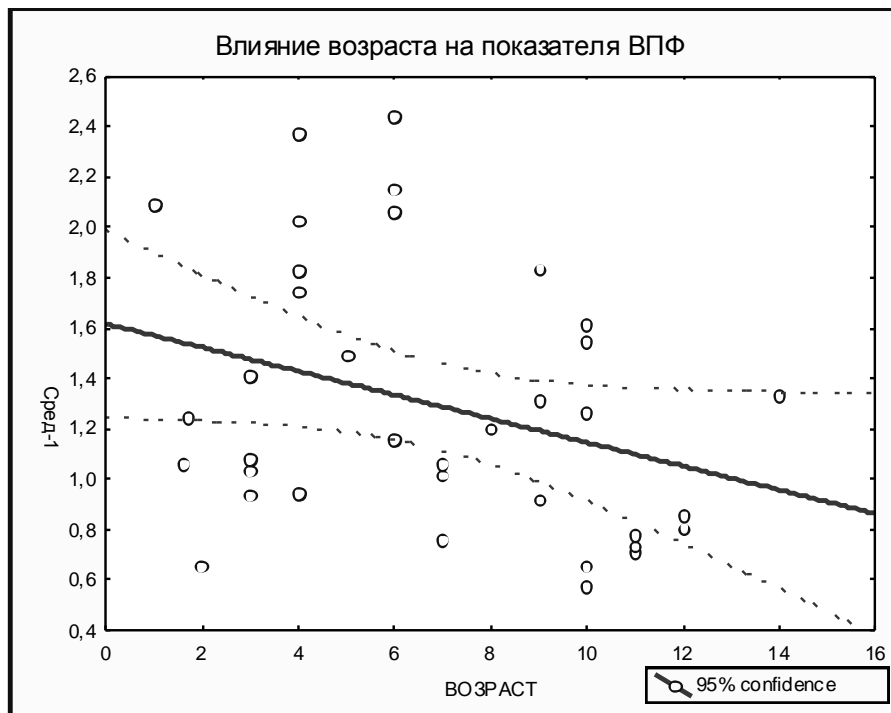


Рисунок 49. – Влияние возраста ребенка к моменту начала лечения на выраженность нарушений ВПФ

Критичным являлся возраст 6 лет: определялась достоверная разница снижения по общим показателям ВПФ ($p=0,007$), особенно страдали внимание ($p=0,02$), речь ($p=0,02$), мышление ($p=0,03$) (таблица 21).

Таблица 21. – Достоверность нарушения различных высших психических функций при начале лучевой терапии в возрасте младше 6 лет

Mann-Whitney U Test	
ВПФ	p
Общие показатели	0,007
Внимание	0,02
Мышление	0,03
Память	0,07
Речь	0,02
Конструктивная деятельность	0,12
Зрительный гнозис	0,32
Праксис	0,23

При сравнении групп с цикловой и поддерживающей химиотерапией не были получены данные доказывающие влияние этих вариантов лечения на состояние когнитивных функций у больных.

4.2.4 Эндокринологические последствия

Тщательное гормонально-эндокринологическое исследование в катамнезе было проведено у 47 пациентов из 85 первично прооперированных пациентов. У 19 больных первый осмотр был проведен через 1 год после операции (и проведения лучевой терапии). В дальнейшем все больные были осматривались в среднем ежегодно. Для оценки динамики эндокринологического статуса мы сравнили данные первого осмотра и последнего, который был проведен в интервале от 3 до 10 лет (в среднем через 5,68 лет), средний возраст пациента на момент последнего осмотра – 14,7 лет.

4.2.4.1 Показатели роста больных

На момент первого осмотра дефицит гормона роста выявлен у 58% больных. Среднее значение SDS роста составил -0,06, среднее значение SDS верхнего сегмента тела -0,65, скорость роста 2,54 см в год.

Диагноз соматотропной недостаточности ставился пациентам при снижении скорости роста ниже 25 перцентили в сочетании с уровнем ИРФ-1 ниже нормы для данного возраста, для подтверждения диагноза проводились стимуляционные тесты с клонидином и/или инсулиновой гипогликемией. Выброс ГР ниже 10 нг/мл в ответ на стимуляции подтверждал диагноз соматотропной недостаточности.

На момент последнего осмотра дефицит гормона роста был выявлен у 98% больных в катамнезе.

Среднее значение SDS роста для всех обследованных в катамнезе пациентов составил -1,4, среднее значение SDS верхнего сегмента тела -2,58, скорость роста 2,84 см в год (таблица 22).

Таблица 22. – Анализ средних значений антропометрических показателей на момент последнего осмотра эндокринолога

Показатель	на момент первого осмотра	на момент последнего осмотра
Дефицит ГР	58%	98%
SDS роста	-0.06	-1,4
SDS верхнего сегмента тела	-0,65	-2,58
Скорость роста	2,54 см/год	2,84 см/год

Из таблицы видно, что у пациентов после комплексного лечения медуллобластом выявляется существенная задержка роста. При анализе выявляется, что SDS верхнего сегмента тела значительно отстает от показателей SDS роста. Таким образом, рост пациентов происходит непропорционально с отставанием верхнего сегмента тела от нижнего в соответствии с рисунком 50.

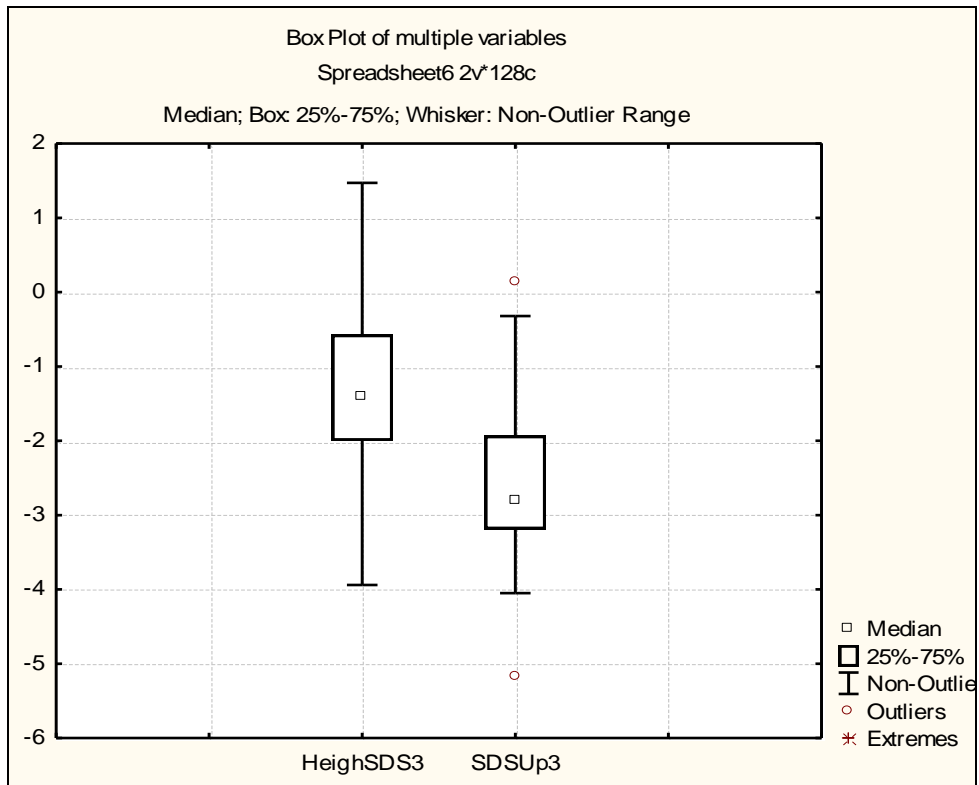


Рисунок 50. – Нарушение роста с непропорциональным отставанием верхнего сегмента тела от нижнего. Сопоставление SDS роста и SDS верхнего сегмента тела на момент последнего осмотра эндокринолога

При анализе полученных данных в динамике видно, что через год после операции у детей отмечается незначительное отставание в росте от сверстников, замедляются темпы роста, появляются первые признаки диспропорционального развития туловища.

В дальнейшем нарастает соматотропная недостаточность, нарастает отставание в росте от сверстников в соответствии с рисунком 51, особенно выраженным становится отставание роста верхнего сегмента тела от нижнего в соответствии с рисунком 52.

Лечение. Из 47 обследованных пациентов, 10 пациентов получали заместительную терапию генноинженерным гормоном роста в дозе 0,033 мг/кг массы тела ежедневно. Ни у одного из них рецидива не возникло.

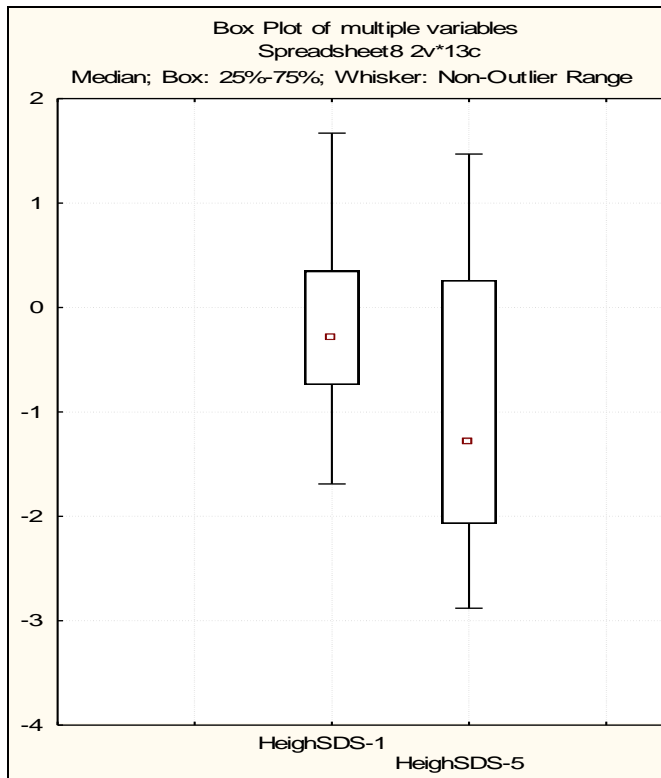


Рисунок 51. – Анализ SDS роста через 1 год и через 5 лет после операции

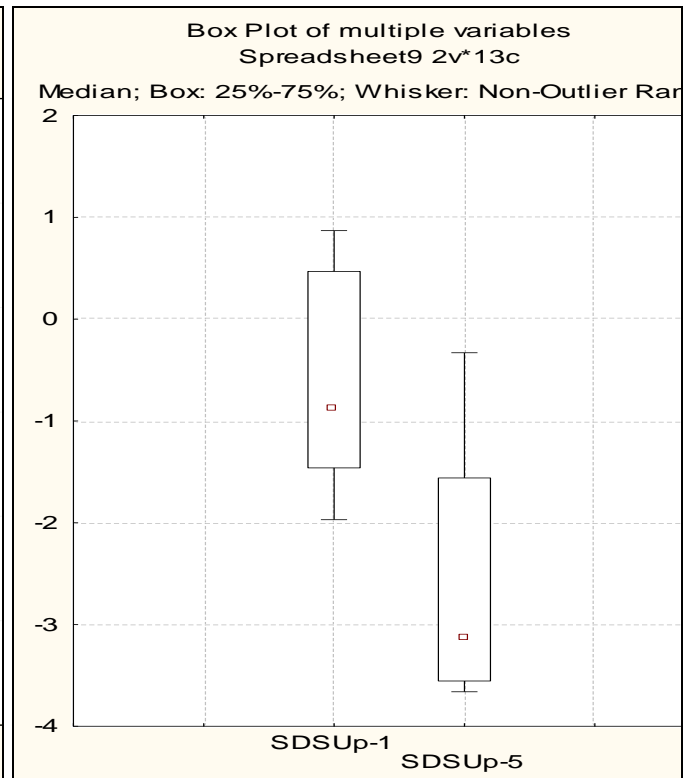


Рисунок 52. – Анализ SDS верхнего сегмента тела через 1 год и через 5 лет после операции

4.2.4.2 Показатели веса больных

Среднее значение SDS индекса массы тела для пациентов, обследованных в 1 год, составил -1,56.

Среднее значение SDS индекса массы тела для всех обследованных в отдаленном катамнезе составил -0,65.

Таким образом, сразу после окончания лучевой и химиотерапии (через 1 год после операции) отмечается значительное снижение массы тела. При обследовании через 5 лет отмечается увеличение массы тела детей, и в среднем показатели массы тела нормализуются в соответствии с рисунком 53.

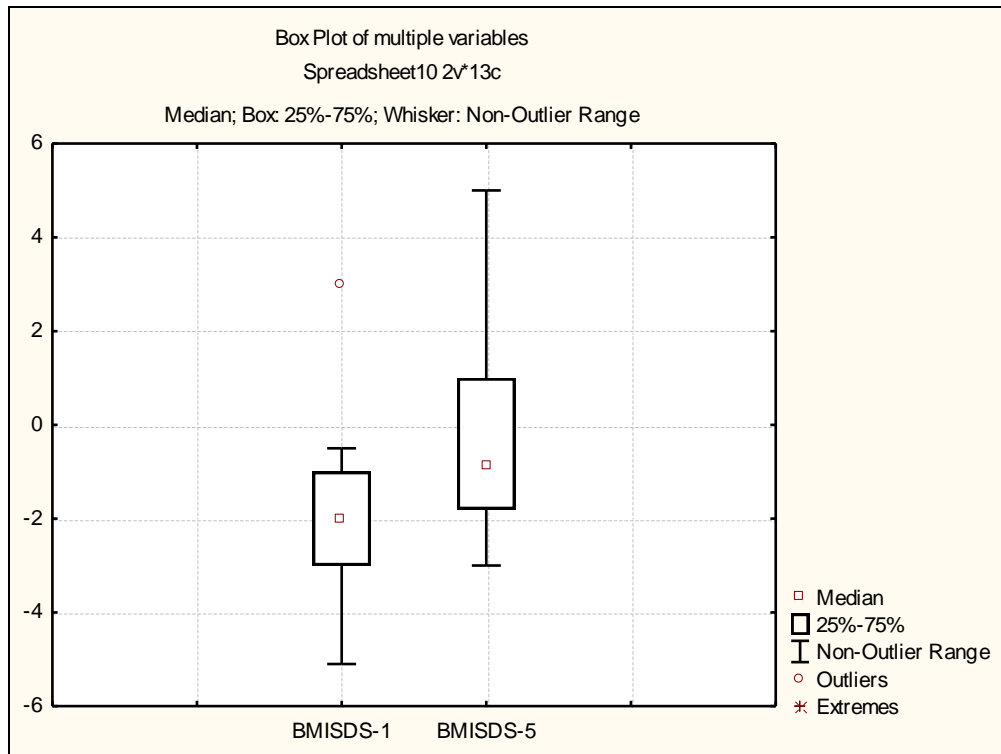


Рисунок 53. – SDS индекса массы тела через 1 год и через 5 лет после операции

4.2.4.3 Гипотиреоз

Диагноз гипотиреоза ставился пациентам при наличии повышения ТТГ более 8 мЕд/л (первичный или смешанный гипотиреоз) или при сниженном уровне свободного Т4 на фоне нормального или пониженного ТТГ (изолированный центральный гипотиреоз). Гипотиреоз через 1 год после начала лечения был выявлен у 37% больных и клинически проявлялся повышенной утомляемостью, прибавкой массы тела, зябкостью, запорами, сухостью кожи, ломкостью волос и часто депрессивным настроением.

В отдаленном периоде наблюдения гипотиреоз был выявлен у значительно большего числа больных – 86% (таблица 23). У двух пациентов был диагностирован изолированный центральный гипотиреоз, в остальных случаях – смешанный гипотиреоз. Таким образом, у 1/3 больных гипотиреоз выявляется уже к концу проведения комбинированной терапии, а в дальнейшем быстро нарастает, выявляясь уже у подавляющего числа пациентов.

Таблица 23. – Эндокринные нарушения через год и через 5 лет после операции

Эндокринные нарушения	Кол-во пациентов через 1 год после операции	Кол-во пациентов через 5 лет после операции
Гипотиреоз	37%	86%
Гипокортицизм	5%	38%
Гипогонадизм	21%	59%

Лечение. Заместительная терапия тиреоидными гормонами производилась приемом тироксина 1 раз в день в дозе 0,05-0,15 мкг.

4.2.4.4 Вторичный гипокортицизм

Определение уровня кортизола натощак проводилось всем пациентам в рамках рутинного обследования каждые 6 мес. При базальном уровне кортизола ниже 130 нМоль/л диагностировалась надпочечниковая недостаточность, при уровне выше 450 нМоль/л функция надпочечников считалась сохранной. При появлении клинических симптомов (слабость, утомляемость, медленное выздоровление после инфекций, ухудшение аппетита и снижение массы тела, тошнота, рвота, склонность к гипотонии) а также в рамках катамнестического исследования всем пациентам проводился тест с инсулиновой гипогликемией для диагностики стертых форм гипокортицизма. Уровень кортизола менее 500 нМоль/л на фоне гипогликемии считался диагностическим критерием.

В первый год гипокортицизм практически не выявлялся (5% больных), однако в дальнейшем гипокортицизм появился уже у 38% больных (таблица 23).

Лечение. Заместительная терапия проводилась препаратами гидрокортизона из расчета 10-15 мг/м² поверхности тела. Как правило, лечение назначалось в постоянном режиме при наличии клинических симптомов, в остальных случаях терапия проводилась на фоне стресса (в т.ч. инфекционного). Также постоянную терапию гидрокортизоном получали пациенты на фоне заместительной терапии препаратами гормона роста.

4.2.4.5 Гипогонадизм

У девочек нарушение половой функции (гипогонадизм) проявлялось в виде отсутствия или замедления прогрессирования полового созревания при костном возрасте не менее 12 лет, уменьшенными размерами матки и яичников на УЗИ, низком уровне половых стероидов, повышением уровня ЛГ и ФСГ (более 40 Ед/л), аменореей или олигоменореей. У мальчиков гипогонадизм проявлялся в виде изолированного поражения герминативного эпителия, проявляющегося повышением уровня ФСГ выше 15 Ед/л, сниженным объемом тестикул (менее 12 мл при стадии пубертата по Таннеру не ниже 3), снижением уровня ингибина Б ниже 80 пМоль/л.

На момент первого осмотра через год после начала комбинированной терапии гипогонадизм возник у 21% детей, из них у девочек - 50%, у мальчиков - 0%. В отдаленном периоде у больных после комплексного лечения по поводу медуллобластом гипогонадизм выявляется уже 59% детей пубертатного возраста. При этом гендерная диспропорция сохраняется, но выражена слабее: у девочек несколько чаще, чем у мальчиков – 67% и 55% соответственно (таблица 23).

Лечение. Заместительная терапия гипогонадизма у девочек включала в себя прием пероральных или трансдермальных препаратов эстрогенов в дозе 1-3 мг 1 раз в день с последующей циклической терапией эстрогенами и гестагенами. Введение тестостерона мальчикам не проводилось в виду сохранной функции клеток Лейдига.

4.2.4.6 Эндокринные нарушения в зависимости от схемы химиотерапии

Протокол комплексного лечения, проводившийся у наших больных, включал в себя рандомизацию больных на 2 ветви химиотерапии – цикловую, в которой проводилось 4 цикла химиотерапии в течение 6 месяцев, и поддерживающую, включающую 8 циклов химиотерапии в течение 12 месяцев. Для сравнительной оценки токсичности этих вариантов химиотерапии были проанализированы эндокринные нарушения в каждой из этих двух групп больных.

По протоколу, включающему цикловую химиотерапию, лечилось 25 детей, из них у 23 из 24 обследованных пациентов (96%) выявлялась соматотропная недостаточность, у 19 из 25 пациентов (76%) гипотиреоз, у 10 из 24 обследованных пациентов (42%) гипокортицизм, у 6 из 19 развился гипогонадизм (32%), 6 детей были допубертатного возраста. Из 8 девочек, лечившихся по протоколу цикловой химиотерапии, 1 девочка была допубертатного возраста, у 2 из 7 выявлялся гипогонадизм (29%). Из 17 мальчиков, лечившихся по протоколу цикловой химиотерапии, 5 мальчиков были допубертатного возраста, у 4 из 12 обследованных мальчиков было выявлено поражение гонад (33%).

По протоколу, включающему поддерживающую химиотерапию, лечилось 22 ребенка, из них у 21 из 21 обследованного пациента (100%) в отдаленном периоде определялась соматотропная недостаточность, у 19 из 21 обследованных пациента (90%) гипотиреоз, у 5 из 19 обследованных пациента (26%) гипокортицизм, у 14 из 16 развился гипогонадизм (88%), 4 ребенка были допубертатного возраста. Из 10 девочек - 1 девочка была допубертатного возраста, у 7 из 8 обследованных девочек (88%) выявлялось поражение гонад. Из 12 мальчиков – 3 мальчика были допубертатного возраста, у 7 из 8 обследованных мальчиков был гипогонадизм (88%) (таблица 24).

Таблица 24. – Сравнение эндокринологических нарушений для разных методов химиотерапии

Эндокринные нарушения		Кол-во пациентов			
		Цикловая химиотерапия		Поддерживающая химиотерапия	
Дефицит гормона роста		96%		100%	
Гипотиреоз		76%		90%	
Гипокортицизм		42%		26%	
Гипогонадизм	Девочки	32%	29%	88%	88%
	Мальчики		33%		88%

Полученные данные показывают, что обе ветви химиотерапевтического протокола имеют примерно одинаковую эндокринную токсичность за исключением состояния половых функций. При проведении поддерживающей химиотерапии частота возникновения гипогонадизма достоверно выше ($p=0,0024$), чем при проведении цикловой химиотерапии (88% vs 32%) и проявляется он значительно чаще у девочек.

Таким образом, у пациентов после проведенного комплексного лечения по поводу медуллобластомы ЗЧЯ развивается целый ряд эндокринных нарушений. У большинства пациентов выявляется соматотропная недостаточность, гипотиреоз, у 38% пациентов развивается гипокортицизм, у 59% пациентов – гипогонадизм.

У большинства пациентов выявляется задержка роста и отставание верхнего сегмента тела от нижнего, происходит диспропорциональное развитие организма.

В динамике при сравнении эндокринных нарушений через 1 год и через 5 лет после операции отмечается увеличение количества пациентов с соматотропной недостаточностью (с 58% до 98%), с гипотиреозом (с 37% до 86%) и с гипокортицизмом (5% до 38%). Уже на 1 год после операции определяется снижение скорости роста, отставание верхнего сегмента тела от нижнего, с течением времени эти нарушения прогрессируют.

Масса тела у детей через год после операции и непосредственно после проведенного лечения (лучевая и химиотерапия) была снижена относительно средних показателей, но через 5 лет средний показатель стал ближе к норме, хотя стоит отметить, что в отдаленном периоде имеются пациенты и с выраженным ожирением, и с дефицитом массы тела.

Анализ полученных данных показал также, что при проведении поддерживающей химиотерапии частота возникновения гипогонадизма выше, чем при проведении цикловой химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медуллобластома является самой распространенной злокачественной опухолью детского возраста, составляя до 25% всех опухолей ЦНС у детей, именно поэтому уже многие десятилетия к ней приковано внимание всех нейроонкологов в мире.[98, 235, 275] И именно в лечении этих больных в последние годы наметился самый существенный прорыв.

Клиническая картина

Первым проявлением заболевания у большинства детей в нашем исследовании была гипертензионная симптоматика, реже – изолированные рвоты, а на момент операции ведущим в клинической картине заболевания были нарушения походки, координации и симптомы повышения внутричерепного давления, что вполне соответствует данным литературы.[6, 201, 261, 275]

Несмотря на то, что у 41 (48%) больного из 85 первично прооперированных на момент диагноза имелись метастазы, клинические проявления были лишь у одного больного в виде задержки мочи, что также совпадает с опубликованными исследованиями.[81, 275]

Локализация

Наиболее часто медуллобластомы у детей располагались по средней линии – в черве и IV желудочке (80%), значительно реже – в гемисферах мозжечка, что в точности соответствует литературным данным.[6, 235, 275]

Кроме этого, в нашем исследовании была выявлена медуллобластома, локализованная в мосто-мозжечковом углу, что потребовало выполнения ретросигмовидного доступа. Очевидно, такая форма является крайним вариантом полушарной локализации.

По отношению к стволу мозга опухоль могла располагаться исключительно в полости IV желудочка и распространяться в спинно-мозговой канал, иногда до уровня С3, а также прорасти на вентральную поверхность ствола мозга, что также накладывало существенный отпечаток на тактику хирургического вмешательства.

Нейровизуализация

В нашей серии больных всем пациентам до операции было проведено МРТ и КТ исследование. В ряде случаев мы обратили внимание на то, что часть опухоли может не накапливать контрастное вещество и оставаться изоплотным по отношению к ткани мозга, что требует особого внимания при анализе МРТ и последующего удаления опухоли.[275]

Методом выбора нейровизуализации при медуллобластомах является МРТ головного мозга без и с контрастным усилением, которое дает много информации об анатомии и распространенности опухоли. Сагиттальная проекция позволяет определить высоту распространения опухоли и необходимую крутизну наклона головы вперед для обеспечения доступа к верхним отделам опухоли. В аксиальной проекции оценивается насколько широко опухоль заполняет полость желудочка, есть ли вокруг опухоли прослойка ликвора и в каком направлении она наиболее выражена.

МРТ позволяет значительно лучше оценить тонкие взаимоотношения опухоли с окружающими тканями, выявить компрессию IV желудочка, распространение опухоли за пределы IV желудочка, однако не позволяет определить, инфильтрирует ли опухоль дно ромбовидной ямки.[6, 275]

Лептоменингеальные метастазы возникли у 48% больных на момент диагноза и наиболее часто встречались на люмбосакральном и грудном уровнях, лучше определялись в T1 режиме с контрастным усилением.[33]

Хирургические особенности удаления медуллобластом

Основной задачей хирургического удаления опухоли являлась максимальная резекция первичной опухоли с минимальным поражением неврологических функций с целью уменьшить объемный эффект, удалить опухолевую ткань, установить гистологический диагноз и восстановить ликвороток.[81]

Положение пациента на столе. У всех наших больных подход к опухоли осуществлялся в положении сидя. По мнению многих хирургов такое положение

имеет много преимуществ, но также не свободно и от недостатков.[13, 28, 58, 64, 129, 159, 209, 258, 260]

Мы согласны с мнением многих авторов, которые считают, что риск анестезиологических осложнений в этом положении может быть сведен к минимуму.[13, 28, 159, 258, 282]

Мы считаем, что преимуществами сидячего положения является более тщательный гемостаз (что позволяет работать в сухом поле), возможность обильного орошения операционного поля физиологическим раствором (благодаря тому, что жидкости вытекают из раны наружу); лучший хирургический обзор и более точная ориентация в анатомических структурах; более легкий доступ к эндотрахеальной трубке, грудной клетке и верхним конечностям для анестезиолога; свободное диафрагмальное дыхание; возможность наблюдать за лицевыми мышцами при интраоперационной стимуляции черепно-мозговых нервов. Кроме этого, диссекция и препаровка тканей могут быть произведены значительно лучше в сидячем положении. Этому же мнению придерживаются и многие ведущие нейрохирурги мира.[112, 149, 154, 187, 245, 249]

В то же время противники данного положения описывают осложнения, которые могут возникнуть в ходе операции: воздушная эмболия, нестабильность АД (включая гипотензию), снижение перфузионного давления во время операции в результате низкого артериального и венозного давления, отек языка и подсвязочного пространства.[28, 58, 64, 129, 151, 159, 209, 258, 260]

Основной опасностью в положении сидя является повышенный риск развития воздушной эмболии. Частота воздушной эмболии по данным разных авторов составляет от 13,6% до 76%.[26, 28, 83, 200, 209] В наших наблюдениях воздушная эмболия проявилась у 18 пациентов (21%), однако гемодинамически значимая венозная эмболия имела место только у 3 пациентов и была успешно купирована.

Для диагностики эмболии воздуха в венозную систему нами использовались гиповентиляционные режимы искусственной вентиляции легких, а также прекардиальный доплеровский датчик.[3, 255] Мы согласны с мнением, что

прекардиальная доплер-ультрасонография является наиболее чувствительным методом для обнаружения воздушной эмболии.[57, 170]

Мы также согласны с мнением Матуева К.Б., что положение лежа на животе целесообразно использовать у детей младше 6 месяцев, так как в этом возрасте использование систем жесткой (и даже мягкой) фиксации головы значительно затруднено.[4]

Хирургические доступы. Для доступа к опухоли нами всегда использовалась костно-пластическая краниотомия чешуи затылочной кости, что уже много десятилетий является золотым стандартом в хирургии опухолей ЗЧЯ.[87, 140]

При распространении опухоли ниже БЗО в спинальном направлении дополнительно резецировалась задняя полудуга С1 позвонка (7 набл.), а при необходимости и нижележащих позвонков (2 набл.).[5, 275]

При локализации опухоли в области гемисферы мозжечка проводился парамедианный доступ (1 набл.).

При локализации опухоли в мосто-мозжечковом углу использовался ретросигмовидный субокципитальный доступ (1 набл.).[5]

В большинстве наблюдений мы производили удаление опухоли через отверстие Маженди (61 набл.). Мы старались не производить рассечение нижнего червя, так как, во-первых, это наиболее кровоснабженная область, а во-вторых, по мнению ряда авторов, повреждение нижнего червя связано с развитием мутизма.[210]

При больших размерах опухоли, располагающейся в полости IV желудочка или в черве мозжечка, производился доступ через среднюю треть червя мозжечка (20 набл.).

Техника удаления. У 62% пациентов имелась инфильтрация опухолью дна IV желудочка. Манипуляции в области инфильтрации дна производились только с помощью УЗ-аспиратора, исключая любую тракцию.

Особенно широкая инфильтрация дна происходит у тех больных, которым в дооперационном периоде устанавливалась шунтирующая система в срок более 2

недель до удаления опухоли. Даже за столь короткий промежуток времени мы наблюдали развитие практически тотальной инфильтрации дна IV желудочка, что резко усложняло операцию, и повышало риск неблагоприятного исхода.

Тактика оставления минимально возможного слоя опухоли, «припаянного» к дну IV желудочка, во избежание осложнений, в настоящее время уже является общепризнанной.[3, 6, 275]

Необходимо отметить, что МРТ дает точную картину локализации опухоли по отношению к окружающим мозговым структурам, однако не дает информации об инфильтрации опухолью дна IV желудочка.

Одной из наиболее сложных для удаления является также часть опухоли, располагающаяся на вентро-латеральной части продолговатого мозга. В этой области опухоль может быть пронизана перфорирующими ветвями PCA и a.basilaris, а также обрастать корешки IX, X, XI и XII нервов.

Во многих случаях опухоль имела узел, спускающийся по дорзальной поверхности продолговатого мозга до уровня С2-позвонка. Здесь обращалось особое внимание на расположение задне-нижней мозжечковой артерии, ветви которой часто были включены в ткань опухоли.

При удалении опухоли мосто-мозжечкового угла использовался нейрофизиологический мониторинг черепных нервов, в том числе идентификация лицевого нерва.

Мы стремились к полному удалению опухоли, тем не менее, радикальное или субтотальное удаление было возможно лишь у 55 из 85 первично прооперированных пациента (65%), у остальных больных произведено частичное удаление, где остаток опухоли был более 1,5 см² (30 пациентов).

Осложнения хирургического лечения

Описаны такие осложнения хирургии, как нарастание неврологического дефицита, гематома в ложе удаленной опухоли, асептический менингит, краниоцервикальная нестабильность, транзиторный несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, инфекция и арезорбтивная гидроцефалия.[6, 81, 261]

В наших наблюдениях, у 6 пациентов мы столкнулись с сильным артериальным кровотечением и вынужденной коагуляцией ветвей задне-нижней мозжечковой артерии (но не ее основного ствола). Пневмоцефалия возникла практически у всех больных (90%), ликворея у 3 и подкожные скопления ликвора в затылочной области – у 11 пациентов. Инфицирование ликворных путей произошло у 10 больных, субдуральная гематома образовалась у 1 ребенка, эпидуральная гематома – также у одного.

Гемодинамические нарушения (в виде брадикардии и снижения АД) во время операции возникали довольно часто, но не имели неврологических последствий.

Прогресс хирургической техники (использование микроскопа, ультразвукового отсоса), анестезиологии и реаниматологии в значительной степени сказался на снижении операционной смертности, а также на повышении радикальности удаления опухоли. Уже начиная с 70-80 годов прошлого века послеоперационная летальность в большинстве исследований отсутствует. Не наблюдалась она и в нашем исследовании (таблица 25).

Таблица 25. – Операционная летальность

Автор	год	Количество больных	Операционная смертность
Cushing H.	До 1930	60	32%
Алексеева В.С.	До 1959	65	12%
Park T.	1950-1973	75	20%
Hirsch J.	1964-1976	57	10,5%
Raimondi A.	1966-1977	51	8%
Park T.	1973-1980	60	0%
Jenkin D.	1977-1987	77	0%
Озеров С.С.	1993-1998	101	5%
Наше исследование	2005-2007	85	0%

Интересно сравнить наши данные с аналогичным исследованием, проведенном в том же Институте Озеровым (2000). За прошедшие 15 лет полностью исчезла как интра-, так и послеоперационная летальность (5% vs 0%), в 5 раз снизилось количество тяжелых интраоперационных осложнений (гематом) с 9% до 2%. [6]

Неврологические осложнения

В целом, хирургия ЗЧЯ имеет хорошие результаты в современную эпоху, неврологические осложнения составляют 5-10%. [14, 275]

Сопоставительный анализ неврологической симптоматики в до-, послеоперационном и в отдаленном периоде показал, что имеется 2 группы больных.

Первая группа – больные, у которых в клинической картине до операции выявлялась гидроцефалия, атаксия, бульбарные нарушения, недостаточность 7 нерва. Все эти симптомы, за исключением атаксии, в значительной мере регрессируют после операции, вероятно, в результате ликвидации объемного эффекта и декомпрессии мозговых структур (ствола, мозжечка, черепно-мозговых нервов), и окончательно регрессируют в отдаленном периоде.

Вторая группа – больные, у которых произошло нарастание симптоматики в результате операции. Эти больные представляют собой единую группу больных (около 20%) с тяжелым течением послеоперационного периода и симптоматика у них динамики у всех больных, пирамидные нарушения – у 5 (из 15), мутизм – у 3 (из 11), бульбарные нарушения – 1 (из 3).

Обращает на себя внимание появление неврологической симптоматики у ряда больных в отдаленном периоде, не связанное с рецидивом опухоли и метастазированием: бульбарные нарушения – у 1 больного, недостаточность 7 нерва – у 5, пирамидные нарушения – у 3, эпилептические приступы – у 5. Это может быть связано с нейротоксическим эффектом лучевой и химиотерапии.

Таким образом, в отдаленном периоде регрессирует симптоматика, имевшаяся у больного в дооперационном периоде (вызванная опухолью), в то же время, симптоматика появившаяся у ребенка после операции (и вызванная действиями хирурга) регрессирует значительно медленнее. Появление новой

неврологической симптоматики может быть связано с нейротоксическим действием комбинированной терапии.

Отдельного рассмотрения заслуживает мутизм, который, по меткому выражению Топп является «чумой» для нейрохирургов XXI века.[275] и встречается у 7-31% детей, перенесших операцию в области з.ч.я.[6, 97, 208, 224] В нашем исследовании он возник у 21% больных. Появляется мутизм не сразу, а спустя 1-3 дня после операции, у половины больных не сопровождаясь никакой неврологической симптоматикой.

По нашим данным, клиническими проявлениями мутизма является снижение речевой продукции, активности, эмоциональная лабильность, ограничение контакта, нарушение сна. Явления мутизма регрессировали в 79% случаев в сроки 1-2 мес после операции.

Множество нейрохирургов пытались понять причины возникновения этого явления, но, как ни странно, оно до сих остается загадочным. Существуют теории, основанные на повреждении дентато-таламо-кортикальных трактов, рассечении червя мозжечка, локальном повреждении правогоocereбелло-таламо-кортикального тракта и ретикулярной формации, но ни одна из них не является доказанной.[39, 97, 136, 147, 158, 196, 208, 210, 224, 275]

По нашему мнению, среди дооперационных факторов риска достоверно значимым является наличие гидроцефалии и поражения VII нерва, мутизм также встречается чаще у больных с поперхиванием при глотании и застоем на глазном дне.

Не имеют значения пол, возраст, мозжечковая симптоматика, наличие рвот, икот. Нет разницы в частоте возникновения мутизма у больных с различной локализацией опухоли.

Среди интраоперационных факторов риска ни один не оказался значимым: рассечение червя мозжечка, доступ, радикальность удаления, гемодинамические нарушения и даже степень инфильтрации дна IV желудочка.

В то же время, достоверно повышенный риск возникновения мутизма имеют больные с наличием метастазов, относящиеся к высокой группе риска, а

также имеющие медуллобластомы классического типа и С, D- молекулярно-генетических групп.

В целом складывается впечатление, что факторами риска возникновения мутизма является наличие гидроцефалии и дооперационное поражение ствола головного мозга (поражение VII, IX, X, XII черепно-мозговых нервов). Вторым фактором является наличие метастазов на момент операции. Такие больные попадают в высокую группу риска, а классический тип медуллобластом, и молекулярно-генетические группы С и D как раз склонны к повышенному метастазированию.

Гидроцефалия

У большого количества пациентов с опухолью ЗЧЯ в клинической картине присутствуют симптомы окклюзионной гидроцефалии (80%). В то же время мы считаем, что в большинстве случаев дооперационная шунтирующая операция не является необходимой, так как введение кортикостероидов снижает внутричерепное давление до уровня, достаточного для выполнения хирургической операции на следующий день.[275] В случаях декомпенсации (сопор, брадикардия, нарушение дыхания) достаточным является установка наружного вентрикулярного дренажа.

Более того, дооперационная установка вентрикулоперитонеального шунта способствует особенно широкой инфильтрации дна IV желудочка, за счет того, что исчезает ликворная «подушка» между опухолью и дном ромбовидной ямки. Это наблюдалось у всех 4 больных, которым была сделана вентрикулоперитонеостомия до операции в другом учреждении.

Тривентрикулостомия используется в некоторых клиниках в качестве альтернативного метода лечения гидроцефалии.[275] Однако мы считаем, что из-за компрессии ствола пространство между основной артерией и блуменбаховым скатом может оказаться недостаточным для выполнения данной процедуры.[3]

В настоящее время нет консенсуса относительно оптимального лечения послеоперационной гидроцефалии у больных с медуллобластомами. По данным литературы, 25-50% пациентов требуют установки шунта вскоре после операции

из-за продолжающейся гидроцефалии, несмотря на разблокирование ликворных пространств.[22, 275] В данном случае, очевидно, речь идет об арезорбтивной гидроцефалии, возникающей в результате наличия крови в ликворе после операции или может быть связано с краниоспинальным метастазированием. У наших больных шунтирующая операция потребовалась лишь у 10 больных (11%), и мы считаем, что ради этого ставить всем больным шунт до операции является нецелесообразным.

В заключение стоит отметить, что многократное упоминание в литературе о возможности метастазирования опухоли по шунту в брюшную полость нами не было обнаружено.

Стратификация

В последнее десятилетие стратификация пациентов на различные группы риска позволила проводить дифференцированную терапию. Твердо установленными факторами риска для неблагоприятного прогноза (ОВ и БРВ) являются метастазы на момент диагностики заболевания, размер остаточной опухоли, возраст ребенка, гистология опухоли.[157, 297]

К пациентам со стандартной (средней) группой риска относятся пациенты в возрасте от 3 лет на момент постановки диагноза с тотальным или субтотальным удалением, без макроскопических признаков метастазирования, с не-анапластическими и не-крупноклеточными медуллобластомами по гистологии. Все другие пациенты относятся к группе высокого риска, включая грудных и детей младшего возраста.[92, 145, 160, 193, 237, 240, 283, 297]

Для оценки радикальности удаления опухоли мы использовали общепринятые в настоящее время критерии: тотальным удалением считается ситуация, когда интраоперационно и по данным послеоперационной МРТ не выявляется остатков опухоли. Субтотальным считается удаление, когда интраоперационно имелись остатки опухоли до 1,5см² и по данным МРТ на одном из срезов максимальная площадь остатка опухоли не превышает 1,5 см². Остальные случаи относились к группе частичного удаления.[193]

В свою очередь, для корректной оценки размера остаточной опухоли необходимо проводить МРТ с контрастом в режиме T1 в интервале 24-48 часа после операции. Эта методика также является общепризнанной и была осуществлена у всех наших больных.[22, 81]

Остаточная опухоль в нашем исследовании была выявлена у 35% больных, что в целом соответствует литературным данным.

Для оценки метастазирования золотым стандартом является проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением до хирургического лечения. Это исключает гипердиагностику метастазирования, что связано с наличием крови в ликворных пространствах.[30]

В нашем исследовании макроскопические метастазы (M2-M3) были выявлены у 48% больных.

Вопрос о прогностической роли опухолевых клеток в ликворе (стадия M1) является более дискуссионным. Несмотря на общепринятое мнение о необходимости включения этих больных в высокую группу риска[22, 297], существует ряд авторитетных исследователей, подвергающих это сомнению. Так, в исследовании CCG-921 у пациентов со стадией M2 – M4 вероятность 5-летней выживаемости составляла 40%, в то время как у больных с M1 – около 70%[297]. При этом различия в выживаемости пациентов со стадией M0 и M1 не были достоверными ($p=0,15$). В исследовании NIT'91 клетки опухоли были обнаружены у 19% больных вне стадии M2/M3 и у 33% больных со стадией M2/M3. Как и в пилотном исследовании NIT'88/'89, не было получено достоверных различий в вероятности выживаемости у больных с M0 и M1 стадиями.

По нашим данным, достоверной разницы БРВ между стадиями M0 и M1 также не выявлено (Log-rank test $p = 0,42568$). Необходимо также помнить, что для получения достоверных данных необходимо исследовать ликвор на клетки в интервале 14-28 дней, так как более раннее взятие анализа может приводить к ложно-положительным результатам.

Таким образом, по международным данным, высокую группу риска (с учетом M1 стадии) составляют 40-50% больных. В нашем исследовании в нее

вошло 56%, что связано с большим количеством больных с МРТ-метастазами. Возможно, это объясняется более поздней диагностикой.

Комплексное лечение медуллобластом

В нашем исследовании пациенты проходили лечение по Протоколу M2000, который стал использоваться в 2000 году и включал, помимо удаления медуллобластомы, проведение лучевой и химиотерапии.

Протокол явился синтезом существовавших на то время лучших международных протоколов лечения медуллобластом: SJMB-96, CCG 9892, HIT96.

5-летняя ОВ (общая выживаемость) составила 81%, 5-летняя БРВ (безрецидивная выживаемость) - 75%, что в целом соответствует международным данным. Тем не менее, уже 2 десятилетия результаты лечения медуллобластом подводятся отдельно по 2 группам риска – стандартной и высокой.

В стандартной группе риска 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 94%, что лучше, чем в протоколах PNET3[267] – 74%, COG A 9961[190] – 86% и других. Однако здесь нужно иметь в виду очень важное обстоятельство. Разделение на группы в нашем исследовании было произведено ретроспективно, хотя и в соответствии с международными стандартами, и лечение всех больных производилось по единому протоколу. В настоящее время рандомизация больных на группы риска производится перед началом лечения и в стандартной группе больных назначается лучевая терапия в сниженной дозе (24 Гр).

В высокой группе риска 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 62%, что практически соответствует результатам современных протоколов GPOH MET-HIT 2000-AB4 trial (ClinicalTrials.gov/NCT00303810) - 60%, COG[120] – 66% и других.

После того, как в исследовании PNET3[267] была статистически доказана роль химиотерапии, во всем мире продолжают исследования, направленные на поиск оптимального сочетания различных химиотерапевтических режимов. В нашем исследовании было проведено сравнение двух режимов химиотерапии – цикловой и поддерживающей.

Цикловая терапия – является более интенсивной, но краткосрочной, направленной на уничтожение популяции опухолевых клеток. В то время как поддерживающая химиотерапия являлась более длительной, но умеренно низкодозной, направленной на поддержание цитостатического фона с целью не только ликвидации резидуального патологического клеточного пула, но и профилактики появления новых опухолевых клеток.

Принципиальной разницы в выживаемости в зависимости от вида химиотерапии выявлено не было (5-летняя БРВ составила 80%, и 74%, $p=0,45$). Тем не менее был получен очень важный вывод, показывающий, что после поддерживающей химиотерапии значительно чаще развивается гипогонадизм, как у юношей (42% vs 0%), так и у девушек (60% vs 38%).

Очень важным в современной нейроонкологии является поиск факторов риска, снижающих выживаемость больных. В нашем исследовании выявлено, что таким фактором является радикальность удаления опухоли, критерием которой является размер опухоли более 1,5 см². Данный критерий является эмпирическим значением, подтвержденным в многочисленных статистических исследованиях.[145] Важнейшим условием является обязательное проведение МРТ-исследования в интервале 24-48 часов после операции. Разница в выживаемости является статистически достоверной (85% vs 59%, $p=0,0063$).

Вместе с тем, при анализе радикальности удаления опухоли был получен еще один важнейший для хирургии вывод: выживаемость больных не меняется при любых остатках опухоли менее 1,5 см²! Таким образом, стремление к тотальному удалению опухоли при ее врастании в дно IV желудочка не ведет к улучшению онкологического прогноза, но вызывает многочисленные неврологические осложнения.

Следующим фактором, влияющим на отдаленную выживаемость больных, является наличие метастазов. Было показано, что наличие метастазов в головной и/или спинной мозг на момент операции (стадия M2-3) значительно ухудшает прогноз заболевания (61% vs 89%, $p=0,034$). Необходимо отметить, что для

получения максимально точных результатов МРТ спинного мозга идеально выполнять до операции или в первые 48 часов после операции.[22, 81]

В литературе нет единого мнения о значимости наличия опухолевых клеток в ликворе.[138, 297] В нашем исследовании разницы в группах больных с M0 и M1 стадиями получено не было (89% vs 75%, $p=0,42$). Тем не менее, некоторые авторы считают, что принципиальным является время для исследования люмбального ликвора в интервале между 14-28 днем после операции.[78]

Крайне важную роль в прогнозе играют гистологические особенности опухоли.[85, 157, 201] В нашем исследовании было подтверждено, что наилучшая выживаемость определяется у больных с десмопластической формой опухоли (100%), хуже показатели для больных с классической формой (77%), наиболее низкая выживаемость наблюдалась у пациентов с крупноклеточными медуллобластомами (62%). Этот критерий используется в ряде современных протоколов для стратификации, например пациенты с крупноклеточными медуллобластомами и анаплазией исключаются из группы стандартного риска вследствие плохого прогноза.[160, 161, 283]

Однако наиболее многообещающим в дальнейшем развитии нейроонкологии являются исследования, направленные на изучение молекулярно-биологических особенностей опухолей. Благодаря этим исследованиям ранее гомогенные группы опухолей разбиваются на подтипы, имеющие совершенно различный прогноз. В 2010 году было принято решение о выделении на настоящий момент четырех молекулярно-генетических групп медуллобластом, которые отличаются, генетическими мутациями, путями активации пролиферации и клиническими исходами: WNT, SHH, группа 3, группа 4.[43, 115, 135, 182, 266, 271]

Наилучший прогноз выявлен в группе WNT (5-БРВ = 100%) . К данной группе относится 8% детей в основном старшего возраста. Опухоли были представлены классическим вариантом и редко метастазировали. В самых современных исследованиях (SIOP-2013) данные больные впервые выделяются в группу низкого риска, с более мягким режимом адьювантной терапии, что

должно в перспективе значительно снизить частоту эндокринных и нейропсихологических нарушений.[63, 77]

Выживаемость в группе SSH составила 75% (5-БРВ). В эту группу вошло 15% детей. Большинство этих опухолей было представлено десмопластическим и классическим вариантами, у многих больных отсутствуют метастазы на момент диагностики. В перспективе эта группа также является кандидатом для снижения интенсивности адьювантной терапии[237, 240], а также для применения таргетной терапии с помощью различных ингибиторов SHH сигнального пути (например, LDE-225/Erismodegib[35, 109], GDC-0449/Vismodegib[156]).

Наихудшие показатели выживаемости получены в группе 3 («С») (5-БРВ = 44%). В нее вошло 15% детей в основном младшего возраста, в большинстве своем мальчики. Медуллобластомы были представлены в основном крупноклеточными и классическими формами. В перспективе эти больные также могут стать кандидатами для фармакологического лечения благодаря наличию MYC и TGF- β сигнального пути.[53, 266]

В группе 4 («D») (62% больных) показатели выживаемости являются промежуточными (5-БРВ=80%). Каких-либо особенностей распределения больных по возрасту, полу, степени метастазирования не получено. Выявление профилей экспрессии генов и метилирования в будущем позволят разделить эту группу на подгруппы.[266]

Таким образом, мы подтвердили важность использования методики выявления различных молекулярно-генетических групп медуллобластом, что является базой для разработки новых протоколов лечения больных, основанных, в том числе на таргетной терапии.

Эндокринологические нарушения

По данным различных авторов, эндокринные нарушения выявляются у 52-100% выживших больных.[75, 89, 146] Высокая частота гормональных расстройств, а также возможность их коррекции современной медикаментозной терапией делает их диагностику особенно актуальной. Ни локальное воздействие

опухоли, ни операция по ее удалению не приводят к эндокринным расстройствам, они обусловлены последующей лучевой и химиотерапией.

Нарушение процессов роста. Несмотря на то, что через год после операции уже у 58% детей выявляется дефицит гормона роста, в этот период дети ещё не отстают в росте от сверстников ($SDS = -0,06$), но уже появляются первые признаки диспропорционального развития туловища (SDS верхнего сегмента тела $-0,65$).

В дальнейшем нарастает частота соматотропной недостаточности (98% больных) нарастает отставание в росте от сверстников ($SDS = -1,4$), особенно выраженным становится отставание роста верхнего сегмента тела от нижнего ($SDS = 2,58$).

Снижение скорости роста и низкий конечный рост – хорошо известное отдаленное последствие лечения краниального и краниоспинального облучения. Одной из основных причин нарушения роста является дефицит гормона роста.[72, 75, 146] Помимо дефицита ГР, выраженное негативное влияние на конечный рост больных оказывает КСО, вызывающее деструкцию ростовых пластин в позвонках.[248] Другими негормональными факторами, влияющими на рост, являются интенсивная химиотерапия (особенно в поддерживающем режиме) и нарушения питания в процессе лечения.[186] По данным литературы химиотерапия может нарушать синтез ИРФ-1 в печени и непосредственно влиять на рост костей.[49]

В будущем значительно улучшить ростовой прогноз позволят протоколы со сниженной дозой спинального облучения.[292]

Лечение дефицита гормона роста состоит в заместительной терапии генноинженерным гормоном роста.[75, 228, 253] В нашем исследовании терапия гормоном роста проводилась у 10 больных.

Изменение массы тела. Обследование, проведенное в динамике показало, что сразу после окончания лучевой и химиотерапии (через 1 год после операции) отмечается значительное снижение массы тела (SDS индекса массы тела составил

-1,56), а через 5 лет отмечается увеличение массы тела детей, и в среднем показатели массы тела нормализуются (SDS BMI = -0,65).

Снижение массы тела может объясняться снижением аппетита, появлением тошноты и рвот на фоне проведения химиотерапии. Мы не обнаружили описанных в литературе симптомов ожирения, что по мнению авторов может быть связано с развитием дислипидемии в результате воздействия краниального облучения, тяжелых металлов (карбоплатин и цисплатин). Ожирение могут также провоцировать одновременное сочетание гонадотропной недостаточности и некомпенсированного гипотиреоза.[158]

Гипотиреоз. Гипотиреоз развился у подавляющего числа больных в отдаленном периоде наблюдения (86%). При обследовании в динамике было выявлено, что уже через 1 год после операции гипотиреоз выявлялся у 1/3 пациентов.

Полученные данные совпадают с известными в литературе (6-65%).[17, 75, 146] У ряда пациентов возникает изолированный центральный гипотиреоз в результате краниального облучения, несколько чаще развивается первичный или смешанный (первичный и вторичный) гипотиреоз в результате спинального облучения и возможно воздействия химиотерапии.[229] По данным литературы, частота первичного гипотиреоза после лечения медуллобластомы может составлять 28-83%. [42, 155, 204] Снижение дозы КСО, а также режим гипофракционирования по сравнению с обычным режимом может уменьшить риск развития патологии щитовидной железы.[42, 219]

Гипокортицизм. Гипокортицизм не является частым осложнением комбинированной терапии особенно в начале периода наблюдения – 5% больных. Признаки гипокортицизма появлялись в основном на 2-3 год наблюдения, и в дальнейшем отмечались уже у 38% больных.

Несмотря на это, гипокортицизм является одним из наиболее опасных осложнений краниального облучения. Минералокортикоидная функция, как правило, не страдает, однако натрий сыворотки может быть незначительно снижен за счет непрямого воздействия кортизола на почечный клиренс свободной

воды.[230] Симптомы недостаточности АКТГ включали в себя задержку адренархе, слабость, утомляемость, медленное выздоровление после инфекций, плохой аппетит и снижение массы тела, тошноту, рвоту, склонность к гипотонии или гипогликемии. Необходимо помнить, что во время интеркуррентных заболеваний может развиваться адреналовый криз.

Гипогонадизм. Гипогонадизм является одним из наиболее серьезных осложнений комбинированной терапии по поводу медуллобластом. В отдаленном периоде гипогонадизм возникает у 59% детей пубертатного возраста. При этом у девочек несколько чаще, чем у мальчиков – 67% и 55% соответственно.

При обследовании через 1 год после операции гипогонадизм был выявлен у 21% больных, причем все из них были девочки (гипогонадизм выявлялся у 50% девочек пубертатного возраста). Эти результаты значительно превосходят литературные данные (18-30%).[108]

Спинальное облучение и ПХТ вызывают непосредственное поражение гонад, которое различается в зависимости от пола. У девочек для продукции половых гормонов необходимы ооциты, поэтому на фоне лечения страдает как фертильность, так и продукция половых стероидов. Пациентки, получавшие лечение в более молодом возрасте, менее чувствительны к лучевой терапии благодаря достаточному количеству фолликул.[241] Однако даже при сохранной половой функции у пациенток получавших лучевую и химиотерапию высок риск бесплодия и ранней менопаузы.

У мальчиков клетки Сертоли более чувствительны к воздействию облучения и алкилирующих препаратов, чем клетки Лейдига, поэтому в ряде случаев развивается изолированное нарушение сперматогенеза.[127, 199] В целом пубертатные тестикулы более чувствительны к повреждающему действию лечения, чем допубертатные и взрослые гонады.

Возможно, большая частота гипогонадизма в наших наблюдениях по сравнению с литературными данными (особенно у девочек) может быть связана с дефектами планирования спинальной лучевой терапии.

К наиболее гонадотоксичным препаратам относятся препараты платины и циклофосфамид.

Мы провели также сравнение 2 ветвей протокола М-2000, различающихся по виду химиотерапии. Полученные данные показывают, что обе ветви химиотерапевтического протокола имеют примерно одинаковую эндокринную токсичность за исключением состояния половых функций. При проведении поддерживающей химиотерапии частота возникновения гипогонадизма достоверно выше, чем при проведении цикловой химиотерапии (88% vs 32%).

Таким образом, в результате проведенного исследования, нами предложена схема развития эндокринных нарушений в соответствии с рисунком 54. Краниальная лучевая терапия вызывает дефицит гормонов гипофиза, спинальное облучение воздействует на щитовидную железу и гонады у девочек, полихимиотерапия вызывает поражение гонад у обоих полов.

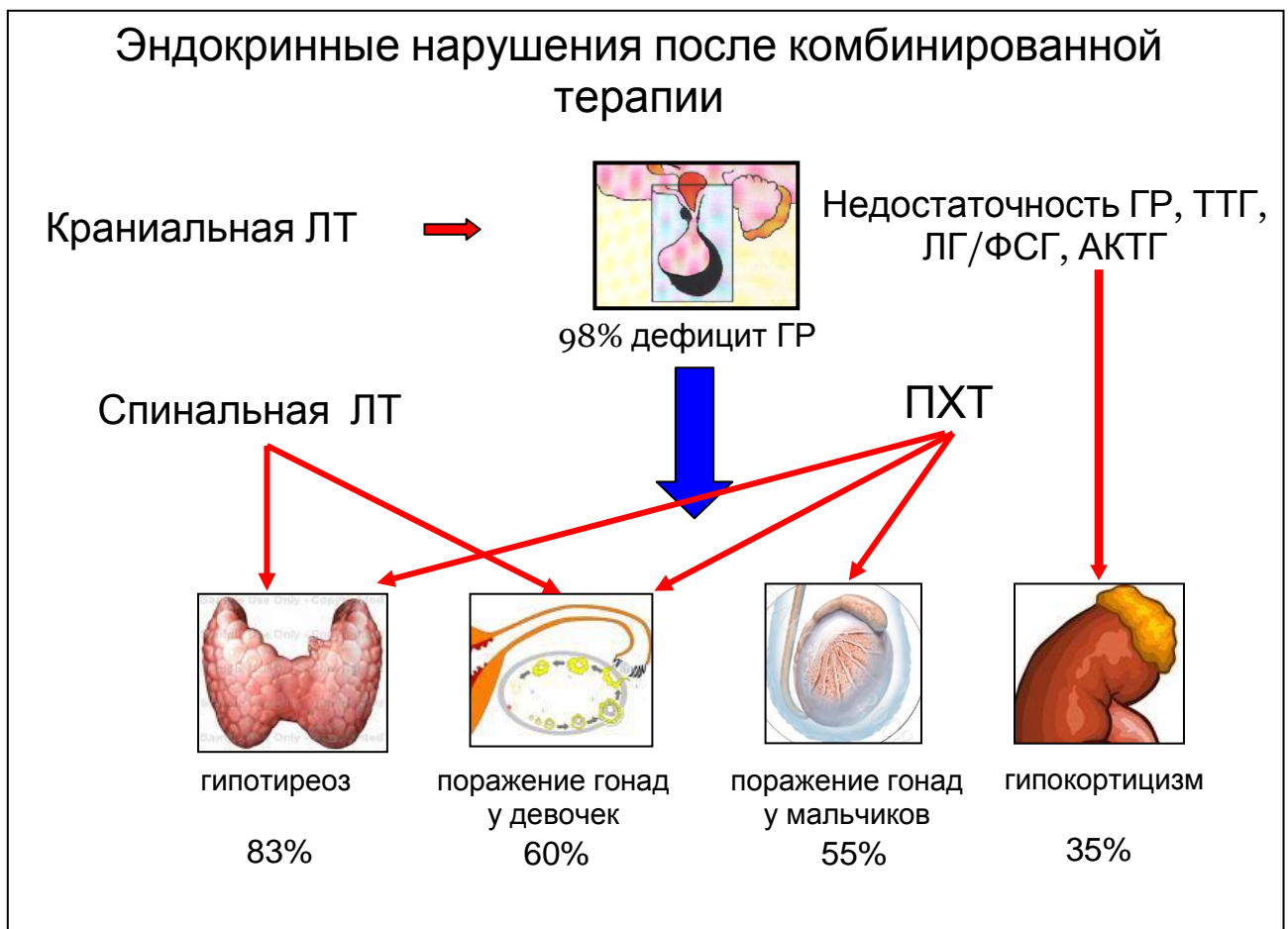


Рисунок 54. – Механизм развития эндокринных нарушений после лучевой и химиотерапии.

Следует помнить, что вопросы сохранения фертильности необходимо ставить до начала адьювантной терапии. С целью снижения риска поражения яичников в ряде стран применяется орфопексия перед облучением, большое значение уделяется планированию спинального облучения. Широко применяется замораживание спермы и яйцеклеток у пациентов пубертатного и постпубертатного возраста, проводятся исследования по замораживанию ткани допубертатных гонад.[241] Однако в нашей стране вопросу замораживания не только яйцеклеток, но и даже спермы уделяется крайне мало внимания. В целом, для улучшения эндокринных функций имеет большое значение выделение группы стандартного и низкого риска, в которых применяются сниженные дозы КСО.

Нейропсихологические нарушения

Оценка когнитивных нарушений является ключевой в оценке качества жизни больных с медуллобластомами и напрямую влияет на разработку новых протоколов комбинированного лечения.[37, 73, 86, 91, 121, 130, 197, 238]

Практически у всех детей в нашем исследовании после комбинированной терапии развиваются нейропсихологические нарушения различной степени выраженности – нарушения праксиса, зрительного гнозиса, конструктивной деятельности, речи, памяти, мышления, внимания, активности. Аналогичные результаты получены и в зарубежных исследованиях.[86, 197] По степени выраженности когнитивного дефекта больные были разделены на 2 группы. В группе с тяжелыми проявлениями возраст начала лучевой терапии был достоверно меньше. Критическим по нашим данным является возраст 6 лет.

Учитывая, что у таких детей IQ снижается на 3-4 пункта в год, во всем мире развиваются исследования, направленные на сокращение доз краниоспинального облучения.

В последнее время нарастает количество исследований, направленных на компенсацию нейропсихологических нарушений. Примерами могут служить фармакотерапия[45], программы внутрибольничной нейропсихологической реабилитации[36], домашнее компьютеризированное обучение[104] и ЛФК[50].

Снижение слуха

В наших наблюдениях снижение слуха выявлено у 21% больных, причем у 92% из них – двусторонняя, II-III степени тяжести (88%).

По данным различных исследований ототоксичность и патология среднего уха выявляется в 25-90% случаев после проведенного комплексного лечения.[114, 119, 133]

Причинами является применение препаратов цисплатины, которая вызывает поражение внутренних и наружных волосковых клеток, атрофию сосудистой полоски, а также дегенерацию спирального ганглия и кохлеарного нерва.[114]

Лучевая терапия в ближайшем периоде вызывает воспаление слизистой, гипертрофия интимы артериол, что ведет к временной проводниковой потере слуха, а в отдаленном периоде ведет к необратимой нейросенсорной тугоухости.[111, 114, 116, 122, 198]

ВЫВОДЫ

1. Выбор хирургического доступа к медуллобластомам задней черепной ямки определяется размером и топографией опухоли: доступ через отверстие Мажанди – при локализации в полости IV желудочка, через червь мозжечка – при больших опухлях червя и IV желудочка, через кору мозжечка – при латерализованных медуллобластомах гемисфер, ретросигмовидный – при локализации в мосто-мозжечковом углу.

2. Субтотальное удаление медуллобластомы (остаток опухоли менее 1,5 см²) при инфильтративном росте опухоли по отношению к стволу головного мозга не ухудшает общей и безрецидивной выживаемости больных, но при этом предотвращает появление тяжелых неврологических нарушений.

3. Предложенный протокол комплексного лечения, включающий удаление опухоли, краниоспинальное облучение и полихимиотерапию, дает высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости (5-летняя общая выживаемость 81%, 5-летняя безрецидивная выживаемость 75%).

4. В структуре отдаленных последствий комплексного лечения важное место занимают нейропсихологические нарушения, которые развиваются у всех детей, эндокринологические нарушения - выявляются в 98% наблюдений, снижение слуха - выявляется в 21% наблюдений.

5. Адекватное разделение больных на группы риска, внедрение протоколов, предусматривающих сниженные дозы краниоспинального облучения, использование методов стереотаксической радиотерапии, использование молекулярно-генетических критериев для стратификации позволит улучшить результаты лечения медуллобластом в будущем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При инфильтрации опухолью ствола мозга необходимо производить субтотальное удаление, не углубляясь внутрь ствола мозга.

2. Установка шунтирующей системы в дооперационном периоде нецелесообразна, так как это ведет к быстрой инфильтрации опухолью дна IV желудочка. В случаях декомпенсации состояния достаточным является установка наружного вентрикулярного дренажа или эндоскопическая тривентрикулостомия.

3. Для оценки радикальности удаления опухоли необходимо проведение МРТ с контрастом в режиме T1 в интервале 24-48 часов после операции; для оценки метастазирования показано проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением до хирургического лечения.

4. Все больные, получавшие комплексное лечение по поводу медуллобластомы, нуждаются в наблюдении эндокринолога, отоневролога и нейропсихолога с целью выявления и коррекции нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов, А. В. Наследственные болезни / А. В. Козлов // Основы нейрохирургии. Клиническая неврология. — Т. III (ч. 1). — М. : Медицина, 2004. — С. 207–211.
2. Коновалов, А. Н. Инфратенториальные опухоли / А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко, В. И. Озерова, И. Н. Пронин // Нейрорентгенология детского возраста. — М.: Антидор, 2001. — С. 135.
3. Лехечка, М. Микронеурхирургия Хельсинки: Приемы и советы от профессора Хернесниemi / М. Лехечка, А. Лааксо, Ю. В. Кивилев, Ю. Хернесниemi. — СПб., 2012.
4. Матуев, К. Б. Опухоли головного мозга у детей грудного возраста: дисс. ... д-ра. мед. наук / К. Б. Матуев. — М., 2014.
5. Махмудов, У. Б. Субокципитальный доступ к задней черепной ямке / У. Б. Махмудов, В. Н. Шиманский, С. В. Тяншин // Основы нейрохирургии. Клиническая неврология. — Т. III (ч. 1). — М.: Медицина, 2004. — С. 128.
6. Озеров, С. С. Клиническая и гистобиологическая характеристика медуллобластом: дис. ... канд. мед. наук / С. С. Озеров. — М., 2000.
7. Рыжова, М. В. Сравнительная характеристика молекулярно-генетических особенностей в медуллобластомах у взрослых и детей: дис. ... канд. мед. наук / М. В. Рыжова. — М., 2011.
8. Хачатрян, В. А. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Ч. 2: Комплексное лечение / В. А. Хачатрян, А. Ю. Улитин, Э. В. Кумирова, О. Г. Желудкова, А. Г. Румянцев, А. В. Ким, К. А. Самочерных, А. Р. Тадевосян, О. А. Дон, П. С. Солтан, А. А. Пальцев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2014. — №2 (40). — С. 68–80.
9. Хачатрян, В. А. Медуллобластома (обзор литературы). Ч. 1: Эпидемиология, патоморфология, диагностика / В. А. Хачатрян, К. А. Улитин, К. А. Самочерных, А. В. Ким, А. Р. Тадевосян, А. А. Пальцев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2013. — №4 (38). — С. 59–70.

10. Шмелева, О. О. Синдром мозжечкового мутизма у детей после удаления опухолей задней черепной ямки (клинические случаи и обзор литературы) / О. О. Шмелева, В. А. Хачатрян, К. А. Самочерных, А. В. Ким, О. А. Дон // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2012. — № 2–3 (32–33). — С. 70–81.
11. Adunka, O. F. Cochlear implantation in the irradiated temporal bone / O. F. Adunka, C. A. Buchman // *J Laryngol. Otol.* — 2007. — N121. — P.83–86.
12. Al-Anazi, A Cerebellar mutism caused by arteriovenous malformation of the vermis / A. Al-Anazi, M. Hassounah, B. Sheikh, S. Barayan // *Br. J Neurosurg.* — 2001. — N 15. — P.47–50.
13. Albin, M. S. Clinical considerations concerning detection of venous air embolism / M. S. Albin, , R. G. Carroll, J. C. Maroon // *Neurosurgery*. — 1978. — N 3. — P. 380–384.
14. Albright, A. L. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors / A. L. Albright, R. Sposto, E. Holmes et al. // *Neurosurgery*. — 2000. — N 47. — P. 879–885.
15. Allen, J. A phase II study of preradiotherapy chemotherapy followed by hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed highrisk MB/primitive neuroectodermal tumor: a report from the Children's Oncology Group (CCG 9931) / J. Allen, B. Donahue, M. Mehta et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009. — N 74 (4). — P. 1006–1011.
16. Alston, R. D. Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival / R. D. Alston, R. Newton, A. Kelsey, M. J. Newbould, J. M. Birch, B. Lawson, R. J. McNally // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2003. — N 45. — P.308–314.
17. Anderson, N. E. Late complications in childhood central nervous system tumour survivors / N. E. Anderson // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003. — N 16. — P.677–683.
18. Ashley, D. M. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group

study P9934 / D. M. Ashley, T. E. Merchant, D. Strother, T. Zhou, P. Duffner, P. C. Burger et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — N 30. — P. 3181–3186.

19. Bailey, P. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood / P. Bailey, H. Cushing // *Arch. Neurol. Psychiatry.* — 1925. — N 14. — P. 192–223.

20. Bailey, C. C. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II / C. C. Bailey, A. Gnekow, S. Wellek et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1995. — N 25. — P. 166–178.

21. Bakst, R. L. Reirradiation for recurrent medulloblastoma / R. L. Bakst, I. J. Dunkel, S. Gilheeney, Y. Khakoo, O. Becher, M. M. Souweidane et al. // *Cancer.* — 2011. — N 117. — P. 4977–4982.

22. Bartlett, F. Medulloblastoma / F. Bartlett, R. Kortmann, F. Saran // *Clinical Oncology.* — 2013. — N 25. — P. 36–45.

23. Bhatia, R. The management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumours: the role of pre-resectional endoscopic third ventriculostomy / R. Bhatia, M. Tahir, C. L. Chandler // *Pediatr. Neurosurg.* — 2009. — N 45. — P. 186–191.

24. Biegel, J. A. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors / J. A. Biegel, J. Y. Zhou, L. B. Rorke, C. Stenstrom, L. M. Wainwright, B. Fogelgren // *Cancer Res.* — 1999. — N 59. — P. 74–79.

25. Birkebaek, N. H. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood / N. H. Birkebaek, S. Fisker, N. Clausen, V. Tuovinen, S. Sindet-Pedersen, J. S. Christiansen // *Med.Pediatr.Oncol.* — 1998. — N 30. — P.351–356.

26. Bithal, P. K. Comparative incidence of venous air embolism and associated hypotension in adults and children operated for neurosurgery in the sitting position / P. K. Bithal, M. P. Pandia, H. H. Dash et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2004. — Vol. 21. — P. 517–522.

27. Black, P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer / P. Black, A. Straaten, P. Gutjahr // *Med.Pediatr.Oncol.* — 1998. — N 31. — P.91–95.
28. Black, S. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions / S. Black, D. B. Ockert, Jr. W. C. Oliver et al. // *Anesthesiology.* — 1988. — N 69. — P. 49–56.
29. Bostan, A. C. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia / A. C. Bostan, R. P. Dum, P. L. Strick // *Trends Cogn Sci.* — 2013. — N 17. — P.241–254.
30. Brandes, A. A. Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET) / A. A. Brandes, E. Franceschi, A. Tosoni, M. Reni, G. Gatta, C. Vecht et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2009. — N 71. — P. 165–179.
31. Breen, S. L. A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment / S. L. Breen, P. Kehagioglou, C. Usher et al. // *Br. J. Radiol.* — 2004. — N 77 (921). — P. 768–774.
32. Buhren, J. Expression of the neurotrophin receptor p75NTR in MB is correlated with distinct histological and clinical features: evidence for a MB subtype derived from the external granule cell layer / J. Buhren, A. H. Christoph, R. Buslei et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2000. — N 59 (3). — P. 229–240.
33. Buhring, U. MRI features of primary, secondary and metastatic medulloblastoma / U. Buhring, M. Strayle-Batra, D. Freudenstein, H. G. Scheel-Walter, W. Kuker // *Eur. Radiol.* — 2002. — N 12. — P. 1342–1348.
34. Bunin, G. R. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children / G. R. Bunin, R. R. Kuijten, J. D. Buckley, L. B. Rorke, A. T. Meadows // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — N 329. — P. 536–541.
35. Buonamici, S. Interfering with Resistance to Smoothed Antagonists by Inhibition of the PI3K Pathway in Medulloblastoma / S. Buonamici, J. Williams, M. Morrissey, A. Wang, R. Guo, A. Vattay et al. // *Science Translational Medicine.* — 2010. — N 2. — P. 51–70.

36. Butler, R. W. A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy / R. W. Butler, D. R. Copeland, D. L. Fairclough, R. K. Mulhern, E. R. Katz, A. E. Kazak, R. B. Noll, S. K. Patel, O. J. Sahler // *J. Consult Clin. Psychol.* — 2008. — N 76. — P.367–378.

37. Carpentieri, S. C. Neuropsychological functioning after surgery in children treated for brain tumor / S. C. Carpentieri, D. P. Waber, S. L. Pomeroy, R. M. Scott, L. C. Goumnerova, M. W. Kieran, A. L. Billett, N. J. Tarbell // *Neurosurgery.* — 2003. — N 52. — P.1348–1356.

38. Carrie, C. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP) / C. Carrie, S. Hoffstetter, F. Gomez et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — N 45 (2). — P. 435–439.

39. Catsman-Berrevoets, C. E. Tumour type and size are high risk factors for the syndrome of "cerebellar" mutism and subsequent dysarthria / C. E. Catsman-Berrevoets, H. R. Van Dongen, P. G. Mulder, D. Geuze, P. F. Paquier, M. H. Lequin // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* — 1999. — N 67. — P.755–757.

40. Chang, C. H. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas / C. H. Chang, E. M. Housepian, Jr. C. Herbert // *Radiology.* — 1969. — N 93 (6). — P. 1351–1359.

41. Chatty, E. M. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival / E. M. Chatty, K. M. Earle // *Cancer.* — 1971. — N28 (4). — P. 977–983.

42. Chin, H. W. Age at treatment and long-term performance results in medulloblastoma / H. W. Chin, Y. Maruyama // *Cancer.* — 1984. — N 53. — P.1952–1958.

43. Cho, Y. J. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome / Y. J. Cho, A. Tsherniak, P. Tamayo, S. Santagata, A. Ligon, H. Greulich, R. Berhoukim, V. Amani, L. Goumnerova, C. G. Eberhart, C. C. Lau, J. M. Olson, R. J. Gilbertson, A. Gajjar, O. Delattre, M. Kool, K. Ligon, M. Meyerson, J. P. Mesirov, S. L. Pomeroy // *J.Clin.Oncol.* — 2011. — N 29. — P.1424–1430.

44. Clausi, S. Quantification of gray matter changes in the cerebral cortex after isolated cerebellar damage: a voxel-based morphometry study / S. Clausi, M. Bozzali, M. G. Leggio, P. M. Di, G. E. Hagberg, C. Caltagirone, M. Molinari // *Neuroscience*. — 2009. — N 162. — P.827–835.

45. Conklin, H. M. Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors / H. M. Conklin, W. E. Reddick, J. Ashford, S. Ogg, S. C. Howard, E. B. Morris, R. Brown, M. Bonner, R. Christensen, S. Wu, X. Xiong, R. B. Khan // *J.Clin.Oncol.* — 2010. — N 28. — P.4465–4472.

46. Constine, L. S. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors / L. S. Constine, P. D. Woolf, D. Cann, G. Mick, K. McCormick, R. F. Raubertas, P. Rubin // *N.Engl.J.Med.* — 1993. — N 328. — P.87–94.

47. Corrias, A. Thyroid diseases in patients treated during pre-puberty for medulloblastoma with different radiotherapeutic protocols / A. Corrias, S. Einaudi, U. Ricardi, A. Sandri, L. Besenon, F. Altare, L. Artesani, L. Genitori, M. Andreo, S. C. de // *J.Endocrinol.Invest.* — 2001. — N. 24. — P.387–392.

48. Cowan, R. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour suppressor gene in MB / R. Cowan, P. Hoban, A. Kelsey et al. // *Br. J. Cancer*. — 1997. — N 76 (2). — P. 141–145.

49. Crofton, P. M. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia / P. M. Crofton, S. F. Ahmed, J. C. Wade, R. Stephen, M. W. Elmlinger, M. B. Ranke, C. J. Kelnar, W. H. Wallace // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* — 1998. — N 83. — P.3121–3129.

50. Cunningham, T. An exercise program targeted at neuro-recovery in pediatric brain tumour survivors treated with cranial radiation / T. Cunningham et al. // 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO). — 2012. — P.114.

51. Darzy, K. H. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited / K. H. Darzy, S. M. Shalet // *Endocr. Dev.* — 2009. — N 15. — P.1–24.

52. del Charco, J. O. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review / J. O. del Charco, T. W. Bolek, W. M. McCollough, B. L. Maria, A. Kedar, R. C. Braylan, J. P. Mickle, J. M. Buatti, N. P. Mendenhall, R. B. Jr. Marcus // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — N 42. — P.147–154.

53. Delmore, J.E. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc / J. E. Delmore, Gh. C. Issa, M. E. Lemieux, P. B. Rahl, J. Shi, H. M. Jacobs et al. // *Cell.* — 2011. — N 146. — P. 904–917.

54. Deutsch, M. Myelography for staging medulloblastoma / M. Deutsch, J. P. Laurent, M. E. Cohen // *Cancer.* — 1985. — N 56 (7). — P. 1763–1766.

55. Deutsch, M. Results of a prospective randomized trial comparing standard neuraxis irradiation (3,600 cGy / 20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy / 13) in patients with low-stage MB. A combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group study / M. Deutsch, P. R. Thomas, J. Krischer // *Pediatr. Neurosurg.* — 1996. — N 24 (4). — P. 167–176.

56. Didcock, E. Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia / E. Didcock, H. A. Davies, M. Didi, A. L. Ogilvy Stuart, J. K. Wales, S. M. Shalet // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — N 13. — P.2503–2507.

57. Domaingue, C. M. Neurosurgery in the sitting position: a case series / C. M. Domaingue // *Anaesth Intensive Care.* — 2005. — N 33. — P. 332–335.

58. Drummond, J. C. Neurosurgical anesthesia / J. C. Drummond, P. M. Patel // R. D. Miller, ed. *Anesthesia.* — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. — P. 1895–1933.

59. Dubuc, A. M. Aberrant patterns of H3K4 and H3K27 histone lysine methylation occur across subgroups in medulloblastoma / A. M. Dubuc, M. Remke, A. Korshunov, P. A. Northcott, S. H. Zhan, M. Mendez-Lago et al. // *Acta Neuropathol.* — 2013. — N 125. — P. 373–384.

60. Duffner, P. K. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors / P. K. Duffner // *Eur J. Paediatr. Neurol.* — 2010. — N 14. — P.106–115.

61. Dunkel, I. J. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent

medulloblastoma / I. J. Dunkel, S. L. Gardner, Jr J. H. Garvin, S. Goldman, W. Shi, J. L. Finlay // *Neuro Oncol.* — 2010. — N 12. — P. 297–303.

62. Eberhart, C. G. Histopathological and molecular prognostic markers in MB: C-myc, N-myc, TrkC, and anaplasia / C. G. Eberhart, J. Kratz, Y. Wang et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2004. — N 63 (5). — P. 441–449.

63. Ellison, D. W. Beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee / D. W. Ellison, O. E. Onilude, J. C. Lindsey, M. E. Lusher, C. L. Weston, R. E. Taylor et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — N 23. — P. 7951–7957.

64. Elton, R. J. The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of British practice in 1991 / R. J. Elton, R. S. Howell // *Br. J. Anaesth.* — 1994. — N 73. — P. 247–248.

65. Embry, L. Implementation of multi-site neurocognitive assessments within a pediatric cooperative group: can it be done? / L. Embry, R. D. Annett, A. Kunin-Batson, S. K. Patel, S. Sands, G. Reaman, R. B. Noll // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2012. — N 59. — P. 536–539.

66. Evans, A. E. The treatment of medulloblastoma: Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone / A. E. Evans, R. D. Jenkin, R. Sposto, J. A. Ortega, C. B. Wilson, W. Wara, I. J. Ertel, S. Kramer, C. H. Chang, S. L. Leikin, G. D. Hammond // *J. Neurosurg.* — 1990. — N 72. — P. 572–582.

67. Fan, X. Notch1 and Notch2 have opposite effects on embryonal brain tumour growth / X. Fan, I. Mikolaenko, I. Elhassan et al. // *Cancer Res.* — 2004. — N 64 (21). — P. 7787–7793.

68. Fangusaro, J. R. Survivin, Survivin-2B, and Survivin-deltaEx3 expression in medulloblastoma: biologic markers of tumour morphology and clinical outcome / J. R. Fangusaro, Y. Jiang, M. P. Holloway, H. Caldas, V. Singh, D. R. Boue, J. Hayes, R. A. Altura // *Br. J. Cancer.* — 2005. — N 92. — P. 359–365.

69. Farwell, J. R. MB in childhood: an epidemiological study / J. R. Farwell, G. J. Dohrmann, J. T. Flannery // *J. Neurosurg.* — 1984. — N 61 (4). — P. 657–664.

70. Fathi, A. R. Patent foramen ovale and neurosurgery in sitting position: a systematic review / A. R. Fathi, P. Eshtehardi, B. Meier // *Br. J. Anaesth.* — 2009. — N 102. — P. 588–596.

71. Fear, N. T. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom) / N. T. Fear, E. Roman, P. Ansell, D. Bull, E. Roman, P. Ansell, D. Bull // *Cancer Causes Control.* — 2001. — N 12. — P. 443–449.

72. Fossati, P. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy / P. Fossati, U. Ricardi, R. Orecchia // *Cancer Treat.Rev.* — 2009. — N 35. — P.79–96.

73. Fouladi, M. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies / M. Fouladi, E. Gilger, M. Kocak, D. Wallace, G. Buchanan, C. Reeves, N. Robbins, T. Merchant, L. E. Kun, R. Khan, A. Gajjar, R. Mulhern // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — N 23. — P.7152–7160.

74. Fouladi, M. A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a children's oncology group study / M. Fouladi, H. S. Nicholson, T. Zhou, F. Laningham, K. J. Helton, E. Holmes et al. // *Cancer.* — 2007. — N 110. — P. 2535–2541.

75. Frange, P. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000) / P. Frange, C. Alapetite, G. Gaboriaud, D. Bours, J. M. Zucker, M. Zerah, H. Brisse, M. Chevignard, V. Mosseri, E. Bouffet, F. Doz // *J. Neurooncol.* — 2009. — N 95. — P. 271–279.

76. Fujisawa, H. Mutism after evacuation of acute subdural hematoma of the posterior fossa / H. Fujisawa, H. Yonaha, K. Okumoto, H. Uehara, T. Ie, Y. Nagata, E. Suehiro, M.Suzuki // *Childs Nerv Syst.* — 2005. — N 21. — P.234–236.

77. Gajjar, A. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): longterm results from a prospective, multicentre trial /

A. Gajjar, M. Chintagumpala, D. Ashley et al. // *Lancet Oncol.* — 2006. — N 7 (10). — P. 813–820.

78. Gajjar, A. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors / A. Gajjar, M. Fouladi, A. W. Walter et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — N 17. — P. 1825–1828.

79. Gale, T. Anaesthesia for neurosurgery in the sitting position / T. Gale, K. Leslie // *J. Clin. Neurosci.* — 2004. — N11. — P. 693–696.

80. Gandola, L. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma / L. Gandola, M. Massimino, G. Cefalo, C. Solero, F. Spreafico, E. Pecori et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — N 27. — P. 566–571.

81. Gerber, N. U. Recent developments and current concepts in medulloblastoma / N. U. Gerber, M. Mynarek, K. von Hoff, C. Friedrich, A. Resch, S. Rutkowski // *Cancer Treatment Reviews.* — 2014. — N 40. — P. 356–365.

82. Gerber, N. U. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma / N. U. Gerber, K. von Hoff, A. O. von Bueren, W. Treulieb, F. Deinlein, M. Benesch et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2012. — N 48. — P. 2028–2036.

83. Giebler, R. Effect of positive end-expiratory pressure on the incidence of venous air embolism and on the cardiovascular response to the sitting position during neurosurgery / R. Giebler, B. Kollenberg, G. Pohlen et al. // *Br. J. Anaesth.* — 1998. — N 80. — P. 30–35.

84. Gilbertson, R. J. Expression of the ErbB-neuregulin signaling network during human cerebellar development: implications for the biology of medulloblastoma / R. J. Gilbertson, S. C. Clifford, W. MacMeekin, W. Meekin, C. Wright, R. H. Perry, P. Kelly, A. D. Pearson, J. Lunec // *Cancer Res.* — 1998. — N 58. — P.3932–3941.

85. Gilbertson, R. J. The origins of medulloblastoma subtypes / R. J. Gilbertson, D. W. Ellison // *Annu. Rev. Pathol.* — 2008. — N 3. — P. 341–365.

86. Gmoser, S. Assessment of the current school-situation of children with brain tumors by using an ICF-based questionnaire / S. Gmoser // 41st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology. — 2009. — P. 755.

87. Gnanalingham, K. K. Surgical procedures for posterior fossa tumors in children: does craniotomy lead to fewer complications than craniectomy? / K. K. Gnanalingham, J. Lafuente, D. Thompson et al. // J. Neurosurg. — 2002. — N 97 (4). — P. 821–826.

88. Gokhale, A. Distinctive microRNA signature of medulloblastomas associated with the WNT signaling pathway / A. Gokhale, R. Kunder, A. Goel, R. Sarin, A. Moiyadi, A. Shenoy et al. // J. Cancer Res. Ther. — 2010. — N 6. — P. 521–529.

89. Goldwein, J. W. Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) / J. W. Goldwein, J. Radcliffe, J. Johnson, T. Moshang, R. J. Packer, L. N. Sutton, L. B. Rorke, G. J. D'Angio // Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1996. — N 34. — P.899–904.

90. Goldwein, J. Results of a pilot study of low-dose craniospinal radiation therapy plus chemotherapy for children younger than 5 years with primitive neuroectodermal tumors / J. Goldwein, J. Radcliffe, R. N. Packer et al. // Cancer. — 1993. — N 71. — P. 2647–2652.

91. Gragert, M. N. Neuropsychological late effects and rehabilitation following pediatric brain tumor / M. N. Gragert, M. D. Ris. // J Pediatr. Rehabil. Med. — 2011. — N 4. — P.47–58.

92. Grill, J. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children / J. Grill, C. Sainte-Rose, A. Jouvet et al. // Lancet Oncol. — 2005. — N 6. — P. 573–580.

93. Grotzer, M. A. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma / M. A. Grotzer, M. D. Hogarty, A. J. Janss, X. Liu, H. Zhao, A. Eggert, L. N. Sutton, L. B.

Rorke, G. M. Brodeur, P. C. Phillips // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — N 7. — P.2425–2433.

94. Grotzer, M. A. TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors / M. A. Grotzer, A. J. Janss, K. Fung, J. A. Biegel, L. N. Sutton, L. B. Rorke, H. Zhao, A. Cnaan, P. C. Phillips, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski // *J Clin. Oncol.* — 2000. — N 18. — P.1027–1035.

95. Grotzer, M. A. Which clinical and biological tumor markers proved predictive in the prospective multicenter trial HIT'91-implications for investigating childhood medulloblastoma / M. A. Grotzer, H. K. von, A. O. von Bueren, T. Shalaby, W. Hartmann, M. Warmuth-Metz, A. Emser, R. D. Kortmann, J. Kuehl, T. Pietsch, S. Rutkowski // *Klin. Padiatr.* — 2007. — N 219. — P.312–317.

96. Grunder, E. MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration / E. Grunder, R. D'Ambrosio, G. Fiaschetti, L. Abela, A. Arcaro, T. Zuzak et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — N 47. — P. 2479–2490.

97. Gudrunardottir, T. Cerebellar mutism: review of the literature / T. Gudrunardottir, A. Sehested, M. Juhler, K. Schmiegelow // *Childs Nerv Syst* — 2011. — N 27. — P.355–363.

98. Gurney, J. G. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. / J. G. Gurney, M. A. Smith et al. // Bethesda, MD, National Cancer Institute. United States SEER Program 1975–1995. — Vol. NIH. — Pub. N 99– 4649. — 1999.

99. Habas, C. Delineation of cerebrocerebellar net-works with MRI measures of functional and structural connectivity / C. Habas // *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders.* — 2013. — P. 571–585.

100. Hallahan, A. R. The SmoA1 mouse model reveals that Notch signalling is critical for the growth and survival of Sonic Hedgehog-induce MB / A. R. Hallahan, J. I. Pritchard, S. Hansen et al. // *Cancer Res.* — 2004. — N 64 (21). — P. 7794–7800.

101. Hamilton, S. R. The molecular basis of Turcot's syndrome / S. R. Hamilton, B. Liu, R. E. Parsons, N. Papadopoulos, J. Jen, S. M. Powell et al // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — N332. — P. 839–847.

102. Harder, T. Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis / T. Harder, A. Plagemann, A. Harder // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — N168. — P. 366–373.

103. Hardy, K. K. Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma / K. K. Hardy, M. J. Bonner, V. W. Willard, M. A. Watral, S. Gururangan // *Psychooncology.* — 2008. — N 17. — P.1157–1161.

104. Hardy, K. K. Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study / K. K. Hardy, V. W. Willard, M. J. Bonner // *J Pediatr. Oncol. Nurs.* — 2011. — N 28. — P.27–33.

105. Harrison, E. A. The sitting position for neurosurgery in children: a review of 16 years' experience / E. A. Harrison, A. Mackersie, A. McEwan et al // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — N88. — P. 12–17.

106. Hartley, K. A. Vertebral body growth after craniospinal irradiation / K. A. Hartley, C. Li, F. H. Laningham, M. J. Krasin, X. Xiong, T. E. Merchant // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — N 70. — P.1343–1349.

107. Hattori, T. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study / T. Hattori, K. Ito, S. Aoki, T. Yuasa, R. Sato, M. Ishikawa, H. Sawaura, M. Hori, H. Mizusawa // *AJNR Am. J Neuroradiol.* — 2012. — N 33. — P.97–103.

108. Heikens, J. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma / J. Heikens, E. M. Michiels, H. Behrendt, E. Endert, P. J. Bakker, E. Fliers // *Eur J Cancer.* — 1998. — N 34. — P.1592–1597.

109. Heller, E. Hedgehog signaling inhibition blocks growth of resistant tumors through effects on tumor microenvironment / E. Heller, M. A. Hurchla, J. Xiang, X. Su, S. Chen, J. Schneider et al // *Cancer Res.* — 2012. — N 72. — P. 897–907.

110. Herms, J. C-MYC expression in medulloblastoma and its prognostic value / J. Herms, I. Neidt, B. Luscher et al // *Int. J. Cancer.* — 2000. — N 89 (5). — P. 395–402.

111. Herrmann, F. A prospective study on radiation-induced changes in hearing function / F. Herrmann, W. Dorr, R. Muller, T. Herrmann // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — N 65. — P.1338–1344.

112. Himmelseher, S. Intraoperative monitoring in neuroanesthesia: a national comparison between two surveys in Germany in 1991 and 1997. Scientific Neuroanesthesia Research Group of the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine / S. Himmelseher, E. Pfenninger, C. Werner // *Anesth. Analg.* — 2001. — N 92. — P. 166–171.

113. Hoellerich, V. L. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings / V. L. Hoellerich, R. S. Wigton // *Arch. Intern. Med.* — 1986. — N 146. — P. 1699–1704.

114. Hoistad, D. L. Histopathology of human temporal bone after cis- platinum, radiation, or both / D. L. Hoistad, F. G. Ondrey, C. Mutlu, P. A. Schachern, M. M. Paparella, G. L. Adams // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998. — N 118. — P.825–832.

115. Hovestadt, V. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays / V. Hovestadt, M. Remke, M. Kool, T. Pietsch, P. A. Northcott, R. Fischer, F. M. Cavalli, V. Ramaswamy, M. Zapatka, G. Reifenberger, S. Rutkowski, M. Schick, M. Bewerunge-Hudler, A. Korshunov, P. Lichter, M. D. Taylor, S. M. Pfister, D. T. Jones // *Acta Neuropathol.* — 2013. — N 125. — P.913–916.

116. Hua, C. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose / C. Hua, J. K. Bass, R. Khan, L. E. Kun, T. E. Merchant // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — N 72. — P.892–899.

117. Inskip, P. D. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer / P. D. Inskip // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2001. — N 36. — P.568–573.

118. Ishiguro, H. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence / H. Ishiguro, Y. Yasuda, Y. Tomita, T. Shinagawa, T. Shimizu, T. Morimoto, K. Hattori, M.

Matsumoto, H. Inoue, H. Yabe, M. Yabe, O. Shinohara, S. Kato // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — N 89. — P.5981–5986.

119. Jain, N. Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma / N. Jain, K. R. Krull, P. Brouwers, M. M. Chintagumpala, S. Y. Woo // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2008. — N 51. — P.275–279.

120. Jakacki, R. I. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study / R. I. Jakack, P. C. Burger, T. Zhou, E. J. Holmes, M. Kocak, A. Onar et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — N 30. — P. 2648–2653.

121. Jakacki, R. I. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma / R. I. Jakacki, H. Feldman, C. Jamison, J. C. Boaz, T. G. Luerssen, R. Timmerman // *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* — 2004. — N 60 (2). — P. 531–536.

122. Johannesen, T. B. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients / T. B. Johannesen, K. Rasmussen, F. O. Winther, U. Halvorsen, K. Lote // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — N 53. — P.86–90.

123. Jones, D. T. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma / D. T. Jones, N. Jager, M. Kool, T. Zichner, B. Hutter, M. Sultan. et al // *Nature.* — 2012. — N488. — P. 100–105.

124. Kaatsch, P. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children / P. Kaatsch, C. H. Rickert, J. Kuhl, J. Schuz, J. Michaelis // *Cancer.* — 2001. — N92. — P. 3155–3164.

125. Kao, G. D. The impact of perioperative factors on subsequent intelligence quotient deficits in children treated for medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumors / G. D. Kao, J. W. Goldwein, D. J. Schultz, J. Radcliffe, L. Sutton, B. Lange // *Cancer.* — 1994. — N 74. — P.965–971.

126. Kashiwamura, M. Sensorineural hearing loss induced by radiation as a late effect: five cases followed by audiogram / M. Kashiwamura, S. Fukada, E. Chida, N. Satoh, Y. Inuyama // *Auris Nasus Larynx.* — 2001. — N 28. — P.111–115.

127. Kenney, L. B. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood / L. B. Kenney, M. R. Laufer, F. D. Grant, H. Grier, L. Diller // *Cancer*. — 2001. — N 91. — P.613–621.

128. KH, E. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies / E. KH, S. H. Chen, M. H. Ho, J. E. Desmond // *Hum. Brain Mapp.* — 2014. — N 35. — P.593–615.

129. Kida, H. Sitting position in the neurosurgery: the results of a questionnaire sent to neurosurgeons of medical colleges / H. Kida, N. Nishikawa, K. Matsunami et al // *Masui*. — 2000. — N 49. — P. 566–569.

130. Kiehna, E. N. Changes in attentional performance of children and young adults with localized primary brain tumors after conformal radiation therapy / E. N. Kiehna, R. K. Mulhern, C. Li, X. Xiong, T. E. Merchant // *J Clin. Oncol.* — 2006. — N 24. — P.5283–5290.

131. Kiltie, A. E. Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old / A. E. Kiltie, L. S. Lashford, H. R. Gattamaneni // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — N 28. — P.348–354

132. Kimura, H. Transient inhibition of the Hedgehog pathway in young mice causes permanent defects in bone structure / H. Kimura, J. M. Ng, T. Curran // *Cancer Cell*. — 2008. — N 13. — P. 249–260.

133. Knight, K. R. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. / K. R. Knight, D. F. Kraemer, E. A. Neuwelt // *J Clin. Oncol.* — 2005. — N 23. — P.8588–8596.

134. Kool, M. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas / M. Kool, A. Korshunov, M. Remke, D. T. Jones, M. Schlanstein, P. A. Northcott, Y. J. Cho, J. Koster, M. A. Schouten-van, V. D. van, S. C. Clifford, T. Pietsch, A. O. von Bueren, S. Rutkowski, M. McCabe, V. P. Collins, M. L. Backlund, C. Haberler, F. Bourdeaut, O. Delattre, F. Doz, D. W. Ellison, R. J.

Gilbertson, S. L. Pomeroy, M. D. Taylor, P. Lichter, S. M. Pfister // *Acta Neuropathol.* — 2012. — N 123. — P.473–484.

135. Kool, M. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features / M. Kool, J. Koster, J. Bunt, N. E. Hasselt, A. Lakeman, S. P. van, D. Troost, N. S. Meeteren, H. N. Caron, J. Cloos, A. Mrcic, B. Ylstra, W. Grajkowska, W. Hartmann, T. Pietsch, D. Ellison, S. C. Clifford, R. Versteeg // *PLoS. One.* — 2008. — V 3. — P.3088.

136. Korah, M. P. Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma / M. P. Korah, N. Esiashvili, C. M. Mazewski, R. J. Hudgins, M. Tighiouart, A. J. Janss, F. P. Schwaibold, I. R. Crocker, W. J. Curran, R. B. Jr. Marcus // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — N 77. — P.106–112.

137. Korshunov, A. Accumulation of genomic aberrations during clinical progression of medulloblastoma / A. Korshunov, A. Benner, M. Remke, P. Lichter, A. von Deimling, S. Pfister // *Acta Neuropathol.* — 2008. — N 116. — P. 383–390.

138. Kortmann, R. D. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91 /R. D. Kortmann, J. Kuhl, B. Timmermann, U. Mittler, C. Urban, V. Budach et al // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — N 46. — P. 269–279.

139. Krishnamoorthy, P. Osteopenia in children who have undergone posterior fossa or craniospinal irradiation for brain tumors / P. Krishnamoorthy, C. Freeman, M. L. Bernstein, S. Lawrence, C. Rodd // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — N 158. — P.491–496.

140. Kurpad, S. N. Posterior fossa craniotomy: an alternative to craniectomy / S. N. Kurpad, A. R. Cohen // *Pediatr. Neurosurg.* — 1999. — N 31 (1). — P. 54–57.

141. Lam, K. S. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function - a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma / K. S. Lam, V. K. Tse, C. Wang, R. T. Yeung, J. H. Ho // *Q. J Med.* — 1991. — N 78. — P.165–176.

142. Lampe, I. Experiences in radiation therapy of medulloblastoma of cerebellum / I. Lampe, R. S. Machtyre // Amer. J. Roentgen. — 1959. — N 71. — P. 659–668.

143. Landberg, T. G. Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma, 1946–1975 / T. G. Landberg, M. L. Lindgren, E. K. CavallinStehl, G. O. Svahn-Tapper, G. Sundberg, S. Garwicz, J. A. Lagergren, V. L. Gunnesson, A. E. Brun, S. E. Cronqvist // Cancer. — 1980. — N 45 (4). — P. 670–678.

144. Lantering, B. Increased LH and FSH secretion after cranial irradiation in boys / B. Lantering, C. Jansson, S. Rosberg, K. Albertsson-Wikland // Med. Pediatr. Oncol. — 1997. — N 29. — P.280–287.

145. Lantering, B. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial / B. Lantering, S. Rutkowski, F. Doz, B. Pizer, G. Gustafsson, A. Navajas et al // J. Clin. Oncol. — 2012. — N 30. — P. 3187–3193.

146. Laughton, S. J. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial /S. J. Laughton, T. E. Merchant, C. A. Sklar, L. E. Kun, M. Fouladi, A. Broniscer, E. B. Morris, R. P. Sanders, M. J. Krasin, J. Shelso, Z. Xiong, D. Wallace, A. Gajjar // J Clin. Oncol. — 2008. — N 26. — P.1112–1118.

147. Law, N. Clinical and neuroanatomical predictors of cerebellar mutism syndrome /N. Law, E. Greenberg Bouffet, M. D. Taylor, S. Laughlin, D. Strother, C. Fryer, D. McConnell, J. Hukin, C. Kaise, F. Wang, D. J. Mabbott // Neuro Oncol. — 2012. — N 14. — P.1294–1303.

148. Leary, S. E. Histology predicts a favorable outcome in young children with desmoplastic medulloblastoma: a report from the children's oncology group / S. E. Leary, T. Zhou, E. Holmes, J. R. Geyer, D. C. Miller // Cancer. — 2011. — N 117. — P.3262–3267.

149. Leonard, I. E. The sitting position in neurosurgery — not yet obsolete! / I. E. Leonard, A. J. Cunningham // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — N 88. — P. 1–3.
150. Limperopoulos, C. Cerebellar injury in the premature infant is associated with impaired growth of specific cerebral regions / C. Limperopoulos, G. Chilingaryan, N. Guizard, R. L. Robertson, A. J. du Plessis // *Pediatr. Res.* — 2010. — N 68. — P.145–150.
151. Lindroos, A. C. Sitting position for removal of pineal region lesions: the Helsinki experience / A. C. Lindroos, T. Niiya, T. Randell et al. // *World Neurosurg.* — 2010. — N 74. — P. 505–513.
152. Littley, M. D. Radiation and hypothalamic-pituitary function / M. D. Littley, S. M. Shalet, C. G. Beardwell // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — N 4. — P.147–175.
153. Littley, M. D. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent / M. D. Littley, S. M. Shalet, C. G. Beardwell, E. L. Robinson, M. L. Sutton // *Clin.Endocrinol.* — 1989. — N 31. — P.363–373.
154. Liutkus, D. The sitting position in neurosurgical anaesthesia: a survey of French practice / D. Liutkus, J. P. Gouraud, Y. Blanloeil // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 2003. — N 22. — P. 296–300.
155. Livesey, E. A. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours / E. A. Livesey, P. C. Hindmarsh, C. G. Brook, A. C. Whitton, H. J. Bloom, J. S. Tobias, J. N. Godlee, J. Britton // *Br. J Cancer.* — 1990. — N 61. — P.622–625.
156. LoRusso, P. M. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors / P. M. LoRusso, C. M. Rudin, J. C. Reddy, R. Tibes, G. J. Weiss, M. J. Borad et al. // *Clinical Cancer Res.* — 2011. — N 17. — P. 2502–2511.
157. Louis, D. N. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvret et al. // *Acta Neuropathol.* — 2007. — N 114. — P. 97–109.

158. Massimino, M. Childhood medulloblastoma / M. Massimino, F. Giangaspero, M. L. Garrè, L. Gandola, G. Poggi, V. Biassoni, G. Gatta, S. Rutkowski // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. — 2011. — N 79. — P. 65–83.

159. Matjasko, J. Anesthesia and surgery in the seated position: analysis of 554 cases / J. Matjasko, P. Petrozza, M. Cohen et al. // *Neurosurgery*. — 1985. — N 17. — P. 695–702.

160. McManamy, C. S. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas / C. S. McManamy, J. M. Lamont, R. E. Taylor, M. Cole, A. D. Pearson, S. C. Clifford, D. W. Ellison // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2003. — Jun; N 62 (6). — P. 627–632.

161. McManamy, C. S. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior / C. S. McManamy, J. Pears, C. L. Weston et al. // *Brain Pathol.* — 2007. — N 17. — P. 151–164.

162. Merchant, T. E. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumours: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function / T. E. Merchant, C. H. Hua, H. Shukla et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2008. — N 51 (1). — P. 110–117.

163. Merchant, T. E. Multiinstitution trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma / T. E. Merchant, L. E. Kun, M. J. Krasin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — N 70 (3). — P. 782–787.

164. Meyers, S. P. MR imaging features of MB / S. P. Meyers, S. S. Kemp, R. W. Tan // *Am. J. Roentgenol.* — 1992. — N 158 (4). — P. 859–865.

165. Milde, T. HD-MB03 is a novel Group 3 medulloblastoma model demonstrating sensitivity to histone deacetylase inhibitor treatment / T. Milde, M. Lodrini, L. Savelyeva, A. Korshunov, M. Kool, L. M. Brueckner et al. // *J. Neurooncol.* — 2012. — N 110. — P. 335–348.

166. Milde, T. HDAC5 and HDAC9 in medulloblastoma: novel markers for risk stratification and role in tumor cell growth / T. Milde, I. Oehme, A. Korshunov, A. Kopp-Schneider, M. Remke, P. Northcott et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2010. — N 16. — P. 3240–3252.

167. Miller, N. G. Cerebellocerebral diaschisis is the likely mechanism of postsurgical posterior fossa syndrome in pediatric patients with midline cerebellar tumors / N. G. Miller, W. E. Reddick, M. Kocak, J. O. Glass, U. Lobel, B. Morris, A. Gajjar, Z. Patay // *AJNR Am. J Neuroradiol.* — 2010. — N 31. — P.288–294.

168. Miralbell, R. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric MB / primitive neuroectodermal tumors: reduction of the supratentorial target volume / R. Miralbell, A. Lomax, T. Bortfield et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — N 38 (3). — P. 477–484.

169. Miralbell, R. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric MB / primitive neuroectodermal tumors: spinal theca irradiation / R. Miralbell, A. Lomax, M. Russo // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — N 38 (4). — P. 805–811.

170. Mirski, M. A. Diagnosis and treatment of vascular air embolism / M. A. Mirski, A. V. Lele, L. Fitzsimmons et al. // *Anesthesiology.* — 2007. — N 106. — P. 164–177.

171. Mitchell, D. Congenital CNS primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature / D. Mitchell, A. M. Rojiani, D. Richards, A. T. Yachnis, S. Z. Powell // *Rediatr. Pathol. Lab. Med.* — 1995. — N 15. — P. 949–956.

172. Muirhead, S. E. Endocrine complications of pediatric brain tumors: case series and literature review / S. E. Muirhead, E. Hsu, L. Grimard, D. Keene // *Pediatr.Neurol.* — 2002. — N 27. — P.165–170.

173. Mulhern, R. K. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study / R. K. Mulhern, J. L. Kepner, P. R. Thomas, F. D. Armstrong, H. S. Friedman, L. E. Kun // *J Clin.Oncol.* — 1998. — N 16. — P.1723–1728.

174. Mulhern, R. K. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood / R. K. Mulhern, T. E. Merchant, A. Gajjar, W. E. Reddick, L. E. Kun // *Lancet Oncol.* — 2004. — N 5. — P. 399–408.

175. Mulhern, R. K. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma / R. K. Mulhern, S. L. Palmer, T. E. Merchant, D. Wallace, M. Kocak, P. Brouwers, K. Krull, M. Chintagumpala, R. Stargatt, D. M. Ashley, V.L. Tyc, L. Kun, J. Boyett, A. Gajjar // *J Clin. Oncol.* — 2005. — N 23. — P. 5511–5519.

176. Mulhern, R. K. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss / R. K. Mulhern, S. L. Palmer, W. E. Reddick, J. O. Glass, L. E. Kun, J. Taylor, J. Langston, A. Gajjar // *J Clin. Oncol.* — 2001. — N 19. — P. 472–479.

177. Muth, C. M. Gas embolism / C. M. Muth, E. S. Shank // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — N 342. — P. 476–482.

178. Nandagopal, R. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group / R. Nandagopal, C. Laverdiere, D. Mulrooney, M. M. Hudson, L. Meacham // *Horm. Res.* — 2008. — N 69. — P. 65–74.

179. Nelson, M. Paediatric MB: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial / M. Nelson, C. Diebler, W. S. Forbes // *Neuroradiology.* — 1991. — N 33 (2). — P. 140–142.

180. Northcott, P. A. Medulloblastomics: the end of the beginning / P. A. Northcott, D. T. Jones, M. Kool, G. W. Robinson, R. J. Gilbertson, Y. J. Cho et al. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2012. — N 12. — P. 818–834.

181. Northcott, P. A. The clinical implications of medulloblastoma subgroups / P. A. Northcott, A. Korshunov, S. M. Pfister, M. D. Taylor // *Nat. Rev. Neurol.* — 2012. — N 8. — P. 340–351.

182. Northcott, P. A. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants / P. A. Northcott, A. Korshunov, H. Witt, T. Hielscher, C. G. Eberhart, S. Mack et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — N 29. — P. 1408–1414.

183. Northcott, P. A. Subgroup-specific structural variation across 1000 medulloblastoma genomes / P. A. Northcott, D. J. Shih, J. Peacock, L. Garzia, A. S. Morrissy, T. Zichner et al. // *Nature*. — 2012. — N 488. — P. 49–56.

184. Odame, I. Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood / I. Odame, J. Duckworth, D. Talsma, L. Beaumont, W. Furlong, C. Webber, R. Barr // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2006. — N 46. — P. 357–362.

185. Ogilvy-Stuart, A. L. Cranial irradiation and early puberty / A. L. Ogilvy-Stuart, P. E. Clayton, S. M. Shalet // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. N 78. — P. 1282–1286.

186. Ogilvy-Stuart, A. L. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours / A. L. Ogilvy-Stuart, S. M. Shalet // *Arch. Dis. Child*. — 1995. — N 73. — P. 141–146.

187. Orliaguet G.A., Hanafi M., Meyer P.G. et al. Is the sitting or the prone position best for surgery for posterior fossa tumours in children? // *Paediatr. Anaesth.* — 2001. — N 11. — P. 541–547.

188. Oyharcabal-Bourden, V. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study / V. Oyharcabal-Bourden, C. Kalifa, J. C. Gentet, D. Frappaz, C. Edan, P. Chastagner, E. Sariban, A. Pagnier, A. Babin, F. Pichon, S. Neuenschwander, M. Vinchon, D. Bours, V. Mosseri, G. C. Le, M. Ruchoux, C. Carrie, F. Doz // *J Clin. Oncol.* — 2005. — N 23. — P. 4726–4734.

189. Packer, R. J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop / R. J. Packer, J. A. Biegel, S. Blaney, J. Finlay, J. R. Geyer, R. Heideman et al. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2002. — N 24. — P. 337–342.

190. Packer, R. J. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma / R. J. Packer, A. Gajjar, G. Vezina et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — N 24. — P. 4202–4208.

191. Packer, R. J. Treatment of children with MB with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study / R. J. Packer, J. S. Goldwein, H. Nicholson et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — N 17 (7). — P. 2127–2136.

192. Packer, R. J. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study / R. J. Packer, J. G. Gurney, J. A. Punyko, S. S. Donaldson, P. D. Inskip, M. Stovall, Y. Yasui, A. C. Mertens, C. A. Sklar, H. S. Nicholson, L. K. Zeltzer, J. P. Neglia, L. L. Robison // *J Clin. Oncol.* — 2003. — N 21. — P.3255–3261.

193. Packer, R. J. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups / R. J. Packer, B. R. Rood, T. J. MacDonald // *Pediatr. Neurosurg.* — 2003. — N 39. — P. 60–67.

194. Packer, R. J. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961 / R. J. Packer, T. Zhou, E. Holmes, G. Vezina, A. Gajjar // *Neuro Oncol.* — 2013. — N 15. — P.97–103.

195. Palmer, S. L. Neurodevelopmental impact on children treated for medulloblastoma: a review and proposed conceptual model / S. L. Palmer // *Dev.Disabil.Res Rev.* — 2008. — N 14. — P.203–210.

196. Palmer, S. L. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma / S. L. Palmer, T. Hassall, K. Evankovich, D. J. Mabbott, M. Bonner, C. Deluca, R. Cohn, M. J. Fisher, E. B. Morris, A. Broniscer, A. Gajjar // *Neuro Oncol.* — 2010. — N 12. — P.1311–1317.

197. Palmer, S. L. Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma / S. L. Palmer, W. E. Reddick, A. Gajjar // *J Pediatr. Psychol.* — 2007. — N 32. — P.1040–1049.

198. Pan, C. C. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients / C. C. Pan, A. Eisbruch, J. S. Lee, R. M. Snorrason, R. K. Ten Haken, P. R. Kileny // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — N 61. — P.1393–1402.

199. Papadakis, V. Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin disease / V. Papadakis, E. Vlachopapadopoulou, S. K. Van, L. Ganshaw, M. Kalmanti, C. Tan, C. Sklar // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1999. — N 32. — P.366–372.

200. Papadopoulos, G. Venous and paradoxical air embolism in the sitting position. A prospective study with transesophageal echocardiography / G. Papadopoulos, P. Kuhly, M. Brock et al. // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1994. — N 126. — P. 140–143.

201. Park, T. S. MB: clinical presentation and management. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950–1980 / T. S. Park, H. J. Hoffman, E. B. Hendrick et al. // *J. Neurosurg.* — 1983. — N 58 (4). — P. 543–552.

202. Parker, W. Standard and nonstandard craniospinal radiotherapy using helical tomotherapy / W. Parker, M. Brodeur, D. Roberge et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — N 77 (3). — P. 926–931.

203. Pastore, V. Psychological and adjustment problems due to acquired brain lesions in pre-school-aged patients / V. Pastore, K. Colombo, F. Villa, S. Galbiati, A. Adduci, G. Poggi, M. Massimino, M. Recla, M. Liscio, S. Strazzer // *Brain Inj.* — 2013. — N 27. — P.677–684.

204. Paulino, A. C. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy / A. C. Paulino // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — N 53. — P.543–547.

205. Peris-Bonet, R. Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project / R. Peris-Bonet, C. Martinez-Garcia, B. Lacour, S. Petrovich, B. Giner-Ripoll, A. Navajas, E. Steliarova-Foucher // *Eur J Cancer.* — 2006. — N 42. — P.2064–2080.

206. Pfister, S. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci / S. Pfister, M. Remke, A. Benner, F. Mendrzyk, G. Toedt, J. Felsberg, A. Wittmann, F. Devens, N. U. Gerber, S. Joos, A. Kulozik, G. Reifenberger, S. Rutkowski, O. D.

Wiestler, B. Radlwimmer, W. Scheurlen, P. Lichter, A. Korshunov // *J Clin. Oncol.* — 2009. — N 27. — P.1627–1636.

207. Pizer, B. Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study / B. Pizer, P. H. Donachie, K. Robinson, R. E. Taylor, A. Michalski, J. Punt et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — N 47. — P. 1389–1397.

208. Pollack, I. F. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology / I. F. Pollack, P. Polinko, A. L. Albright, R. Towbin, C. Fitz // *Neurosurgery.* — 1995. — N 37. — P.885–893.

209. Porter, J. M. The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal / J. M. Porter, C. Pidgeon, A. J. Cunningham // *Br. J. Anaesth.* — 1999. — N 82. — P. 117–128.

210. Puget, S. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors / S. Puget, N. Boddaert, D. Viguiet, V. Kieffer, C. Bulteau, M. Garnett et al. // *Cancer.* — 2009. — N 115. — P. 1338–1347.

211. Queiroz, K. C. Targeting Hedgehog signaling and understanding refractory response to treatment with Hedgehog pathway inhibitors / K. C. Queiroz, C. A. Spek, M. P. Peppelenbosch // *Drug Resist. Updat.* — 2012. — N 15. — P. 211–222.

212. Quigley, C. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia / C. Quigley, C. Cowell, M. Jimenez, H. Burger, J. Kirk, M. Bergin, M. Stevens, J. Simpson, M. Silink // *N.Engl.J Med.* — 1989. — N 321. — P.143–151.

213. Ramnani, N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function / N. Ramnani // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2006. — N 7. — P.511–522.

214. Ranke, M. B. Final height in children with medulloblastoma treated with growth hormone / M. B. Ranke, D. A. Price, A. Lindberg, P. Wilton, F. Darendeliler, E. O. Reiter // *Horm. Res.* — 2005. — N 64. — P.28–34.

215. Rath, G. P. Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy / G. P. Rath, P. K. Bithal, A. Chaturvedi et al. // *J. Clin. Neurosci.* — 2007. — N 14. — P. 520–525.

216. Reeves, C. B. Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma / C. B. Reeves, S. L. Palmer, W. E. Reddick, T. E. Merchant, G. M. Buchanan, A. Gajjar, R. K. Mulhern // *J. Pediatr. Psychol.* — 2006. — N 31. — P. 272–280.

217. Rekate, H. L. Muteness of cerebellar origin / H. L. Rekate, R. L. Grubb, D. M. Aram, J. F. Hahn, R. A. Ratcheson // *Arch. Neurol.* — 1985. — N 42. — P. 697–698.

218. Ribi, K. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life / K. Ribi, C. Relly, M. A. Landolt, F. D. Alber, E. Boltshauser, M. A. Grotzer // *Neuropediatrics.* — 2005. — N 36. — P. 357–365.

219. Ricardi, U. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy / U. Ricardi, A. Corrias, S. Einaudi, L. Genitori, A. Sandri, L. C. di Montezemolo, L. Besenon, E. Madon, A. Urgesi // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — N 50. — P. 1287–1294.

220. Richmond, J. J. Radiotherapy of intracranial tumors in children / J. J. Richmond // *J. Fac. Radiol.* — 1953. — P. 2180–2189.

221. Ris, M. D. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group Study / M. D. Ris, R. J. Packer, J. Goldwein et al // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — N 19. — P. 3470–3476.

222. Rivas, M. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis / M. Rivas, P. Santisteban // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2003. — N 213. — P. 31–45.

223. Roberts, R. O. MB: a population-based study of 532 cases / R. O. Roberts, C. F. Lynch, M. P. Jones et al // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1991. — N 50 (2). — P. 134–144.

224. Robertson, P. L. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's

Oncology Group / P. L. Robertson, K. M. Muraszko, E. J. Holmes, R. Sposto, R. J. Packer, A. Gajjar, M. S. Dias, J. C. Allen // *J Neurosurg.* — 2006. — N 105. — P.444–451.

225. Rogers, H. A. An investigation of WNT pathway activation and association with survival in central nervous system primitive neuroectodermal tumours (CNS PNET) / H. A. Rogers, S. Miller, J. Lowe, M. A. Brundler, B. Coyle, R. G. Grundy // *Br. J Cancer.* — 2009. — N 100. — P.1292–1302.

226. Roland, J. T. Cochlear implantation following treatment for medulloblastoma / J. T. Roland, Jr., M. Cosetti, T. Liebman, S. Waltzman, J. C. Allen // *Laryngoscope.* — 2010. — N 120. — P.139–143.

227. Roman, J. Chemotherapy-induced growth hormone deficiency in children with cancer / J. Roman, C. J. Villaizan, J. Garcia-Foncillas, C. Azcona, J. Salvador, L. Sierrasesumaga // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1995. — N 25. — P.90–95.

228. Rose, S. R. Endocrinopathies in childhood cancer survivors / S. R. Rose // *Endocrinologist.* — 2003. — N 13. — P.488–495.

229. Rose, S. R. Cranial irradiation and central hypothyroidism / S. R. Rose // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 12. — P.97–104.

230. Rose, S. R. ACTH deficiency in childhood cancer survivors / S. R. Rose, R. K. Danish, N. S. Kearney, R. E. Schreiber, R. H. Lustig, G. A. Burghen, M. M. Hudson // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2005. — N 45. — P.808–813.

231. Rossi, A. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy / A. Rossi, V. Caracciolo, G. Russo, K. Reiss, A. Giordano // *Clin.Cancer Res.* — 2008. — N. 14. — P.971–976.

232. Rubinstein, L. J. Medulloblastoma and so-called «arachnoidal cerebellar sarcoma» / L. J. Rubinstein, D. W. Northfield // *Brain.* — 1964. — N 87. — P. 379–412.

233. Rudin, C. M. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 / C. M. Rudin, C. L. Hann, J. Laterra, R. L. Yauch, C. A. Callahan, L. Fu, T. Holcomb, J. Stinson, S. E. Gould, B. Coleman, P. M. LoRusso, D. D. Von

Hoff, F. J. de Sauvage, J. A. Low // *N. Engl. J Med.* — 2009. — N 361. — P.1173–1178.

234. Rueckriegel, S. M. Differences in supratentorial damage of white matter in pediatric survivors of posterior fossa tumors with and without adjuvant treatment as detected by magnetic resonance diffusion tensor imaging / S. M. Rueckriegel, P. H. Driever, F. Blankenburg, L. Ludemann, G. Henze, H. Bruhn // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — N 76. — P.859–866.

235. Rutka, J. T. Medulloblastoma / J. T. Rutka // *Clin. Neurosurg.* — 1997. — N 44. — P. 571–585.

236. Rutka, J. T. Medulloblastoma: a historical perspective and overview / J. T. Rutka, H. J. Hoffman // *J. Neurooncol.* — 1996. — N 29. — P. 1–7.

237. Rutkowski, S. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone / S. Rutkowski, U. Bode, F. Deinlein, H. Ottensmeier, M. Warmuth-Metz, N. Soerensen et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — N352. — P. 978–986.

238. Rutkowski, S. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy / S. Rutkowski, N. U. Gerber, H. K von, A. Gnekow, U. Bode, N. Graf, F. Berthold, G. Henze, J. E. Wolff, M. Warmuth-Metz, N. Soerensen, A. Emser, H. Ottensmeier, F. Deinlein, P. G. Schlegel, R. D. Kortmann, T. Pietsch, J. Kuehl // *Neuro Oncol.* — 2009. — N 11. — P.201–210.

239. Rutkowski, S. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91 / S. Rutkowski, B. A. von, H. K von, W. Hartmann, T. Shalaby, F. Deinlein, M. Warmuth-Metz, N. Soerensen, A. Emser, U. Bode, U. Mittler, C. Urban, M. Benesch, R.D. Kortmann, P.G. Schlegel, J. Kuehl, T. Pietsch, M. Grotzer // *Clin.Cancer Res.* — 2007. — N 13. — P.2651–2657.

240. Rutkowski, S. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis / S. Rutkowski, K. von Hoff, A. Emser, I. Zwiener, T. Pietsch, D. Figarella-Branger et al // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — N28. — P. 4961–4968.

241. Rutter, M. M. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer / M. M. Rutter, S. R. Rose // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2007. — N 19. — P.480–487.

242. Ryan, S. L. MYC family amplification and clinical risk-factors interact to predict an extremely poor prognosis in childhood medulloblastoma / S. L. Ryan, E. C. Schwalbe, M. Cole, Y. Lu, M. E. Lusher, H. Megahed, K. O'Toole, S. L. Nicholson, L. Bogner, M. Garami, P. Hauser, A. Korshunov, S. M. Pfister, D. Williamson, R. E. Taylor, D. W. Ellison, S. Bailey, S. C. Clifford // *Acta Neuropathol.* — 2012. — N 123. — P.501–513.

243. Sang, L. Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures / L. Sang, W. Qin, Y. Liu, W. Han, Y. Zhang, T. Jiang, C. Yu // *Neuroimage.* — 2012. — N 61. — P.1213–1225.

244. Saran, F. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent or residual medulloblastoma/PNET / F. Saran, B. G. Baumert, A. L. Creak, A. P. Warrington, S. Ashley, D. Traish et al. // *Pediatric Blood Cancer.* — 2008. — N 50. — P. 554–560.

245. Schaffranietz, L. Use of the sitting position in neurosurgery. Results of a 1998 survey in Germany / L. Schaffranietz, A. Grothe, D. Olthoff // *Anaesthesist.* — 2000. — N 49. — P. 269–274.

246. Scheel, M. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus-findings before and after shunt surgery / M. Scheel, T. Diekhoff, C. Sprung, K.T. Hoffmann // *Acta Neurochir.* — 2012. — N 154. — P.1699–1706.

247. Schmahmann, J. D. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome / J. D. Schmahmann // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2004. — N 16. — P.367–378.

248. Shalet, S. M. Effect of spinal irradiation on growth / S. M. Shalet, B. Gibson, R. Swindell, D. Pearson // *Arch. Dis. Child.* — 1987. — N 62. — P.461–464.

249. Shapiro, H. Neurosurgical anesthesia / H. Shapiro, J. C. Drummond // Miller R.D., ed. *Anesthesia.* — New York: Churchill Livingstone, 1994. — P. 1897–1946.

250. Sharma, D. S. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy and helical tomotherapy / D. S. Sharma, T. Gupta, R. Jalali et al. // *Br. J. Radiol.* — 2009. — N 82 (984). — P. 1000–1009.

251. Sklar, C. A. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem / C. A. Sklar // *Acta Paediatr. Suppl.* — 1999. — N 88. — P.1–4.

252. Sklar, C. A. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy / C. A. Sklar, L. S. Constine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — N 31. — P.1113–1121.

253. Sklar, C. A. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / C. A. Sklar, A. C. Mertens, P. Mitby, G. Occhiogrosso, J. Qin, G. Heller, Y. Yasui, L. L. Robison // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — N 87. — P.3136–3141.

254. Soelva, V. Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery / V. Soelva, D. P. Hernaiz, A. Abbushi, S. Rueckriegel, H. Bruhn, W. Eisner, U. W. Thomale // *Childs Nerv Syst* — 2013. — N. 29. — P.597–607.

255. Spektor, S. Comparison of outcomes following complex posterior fossa surgery performed in the sitting versus lateral position / S. Spektor, S. Fraifeld, E. Margolin, S. Saseedharan, D. Eimerl, F. Umansky // *J. of Clinical Neuroscience.* — 2015. — N22. — P. 705–712.

256. Spoudeas, H. A. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours / H. A. Spoudeas, E. Charmandari, C. G. Brook // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2003. — N 40. — P.224–229.

257. St Clair, W. H. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma / W. H. St Clair, J. A. Adams, M. Bues et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — N 58 (3). — P. 727–734.

258. Standefer, M. The sitting position in neurosurgery: a retrospective analysis of 488 cases / M. Standefer, J. W. Bay, R. Trusso // *Neurosurgery*. — 1984. — N 14. — P. 649–658.
259. Strick, P. L. Cerebellum and nonmotor function / P. L. Strick, R. P. Dum, J. A. Fiez // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2009. — N 32. — P. 413–434.
260. Suri, A. Seizures following posterior fossa surgery / A. Suri, A. K. Mahapatra, P. Bithal // *Br. J. Neurosurg.* — 1998. — N 12. — P. 41–44.
261. Sutton, L. N. Surgical management of medulloblastoma / L. N. Sutton, P. C. Phillips, P. T. Molloy // *J. Neurooncol.* — 1996. — N 29. — P. 9–21.
262. Tait, D. M. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I) / D. M. Tait, H. Thornton-Jones, H. J. Bloom, J. Lemerle, P. Morris-Jones // *Eur. J. Cancer*. — 1990. — N 26. — P. 464–469.
263. Tarbell, N. J. Outcome for children with high stage medulloblastoma: Results of the pediatric oncology group 9031 / N. J. Tarbell, H. Friedman, J. Kepner, P. Barnes, P. Burger, L. E. Kun // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. — 2000. — N 48 (suppl. 1). — P. 179.
264. Tarbell, N. J. The change in patterns of relapse in medulloblastoma / N. J. Tarbell, J. S. Loeffler, B. Silver, E. Lynch, B. L. Lavalley, W. J. Kupsky, R. M. Scott, S. E. Sallan // *Cancer*. — 1991. — N 68. — P. 1600–1604.
265. Taylor, M. D. Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma / M. D. Taylor, L. Liu, C. Raffel, C. C. Hui, T. G. Mainprize, X. Zhang et al. // *Nat. Genet.* — 2002. — N 31. — P. 306–310.
266. Taylor, M. D. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus / M. D. Taylor, P. A. Northcott, A. Korshunov, M. Remke, Y. J. Cho, S. C. Clifford et al. // *Acta Neuropathol.* — 2012. — N 123. — P. 465–472.
267. Taylor, R. E. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study

/ R. E. Taylor, C. C. Bailey, K. Robinson, C. L. Weston, D. Ellison, J. Ironside et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — N 21. — P. 1581–1591.

268. Taylor, R. E. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. / R. E. Taylor, C. C. Bailey, K. J. Robinson, C. L. Weston, D. Ellison, J. Ironside, H. Lucraft, R. Gilbertson, D. M. Tait, F. Saran, D. A. Walker, B. L. Pizer, L. S. Lashford // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — N 58. — P.1184–1193.

269. Taylor, R. E. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy / R. E. Taylor, C. C. Bailey, K. J. Robinson, C. L. Weston, D. A. Walker, D. Ellison, J. Ironside, B. L. Pizer, L. S. Lashford // *Eur J Cancer.* — 2005. — N 41. — P.727–734.

270. Thomas, P. R. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation / P. R. Thomas, M. Deutsch, J. L. Kepner, J. M. Boyett, J. Krischer, P. Aronin, L. Albright, J. C. Allen, R. J. Packer, R. Linggood, R. Mulhern, J. A. Stehbens, J. Langston, P. Stanley, P. Duffner, L. Rorke, J. Cherlow, H. S. Friedman, J. L. Finlay, T. J. Vietti, L. E. Kun // *J Clin.Oncol.* — 2000. — N 18. — P.3004–3011.

271. Thompson, M. C. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations / M. C. Thompson, C. Fuller, T. L. Hogg, J. Dalton, D Finkelstein, C. C. Lau et al // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — N 24. — P. 1924–1931.

272. Thorne, R. N. Decline in incidence of medulloblastoma in children / R. N. Thorne, A. D. Pearson, J. A. Nicoll et al // *Cancer.* — 1994. — N 74. — P. 3240–3244.

273. Tomasello, F. Telovelar Approach to Fourth Ventricle Tumors: Highlights and Limitations / F. Tomasello, A. Conti, S. Cardali, D. La Torre, F. F. Angileri // *World Neurosurg.* — 2015. — N83. — P.1141–1147.

274. Tomita, T. Bone metastases of medulloblastoma in childhood; correlation with flow cytometric DNA analysis / T. Tomita, L. Das, M. A. Radkowski // *J. Neurooncol.* — 1990. — N 8 (2). — P. 113–120.

275. Tonn, J. C. Neuro-Oncology of CNS Tumors / J. C. Tonn, S. A. Grossman, J. T. Rutka, M. Westphal — 2006. — P. 461–470.

276. Toogood, A. A. Endocrine consequences of brain irradiation / A. A. Toogood // Growth Horm. IGF. Res. — 2004. — N 14. — P.118–124.

277. UK Childhood Cancer Study Investigators (UKCCSI). Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer // Lancet. — 1999. — N354. — P. 1925–1931.

278. Uruena, M. Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukaemia / M. Uruena, R. Stanhope, J. M. Chessells, A. D. Leiper // Arch. Dis. Child. — 1991. N 66. — P.1403–1407.

279. Vandeinse, D. Linguistic and cognitive deficits associated with cerebellar mutism / D. Vandeinse, J. E. Hornyak // Pediatr. Rehabil. — 1997. — N 1. — P.41–44.

280. Villani, A. Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises / A. Villani, D. Malkin, U. Tabori // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2012. — N 12. — P. 153–164.

281. von Bueren, A. O. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology / A. O. von Bueren, H. K. von, T. Pietsch, N. U. Gerber, M. Warmuth-Metz, F. Deinlein, I. Zwiener, A. Faldum, G. Fleischhack, M. Benesch, J. Krauss, J. Kuehl, R. D. Kortmann, S. Rutkowski // Neuro Oncol. — 2011. — N 13. — P.669–679.

282. von Gosseln, H. H. The lounging position for posterior fossa surgery: anesthesiological considerations regarding air embolism / H. H. von Gosseln, M. Samii, D. Suhr et al. // Child's Nerv Syst. — 1991. — N 7. — P. 368–374.

283. von Hoff, K. Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to myc status, histopathological, and clinical risk factors / K. von Hoff, W. Hartmann, A. O. von Bueren, N. U. Gerber, M. A. Grotzer, T. Pietsch et al // Pediatric Blood Cancer. — 2010. — N 54. — P. 369–376.

284. von Hoff, K. Longterm outcome and clinical prognostic factors in children with MB treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91 / K. von Hoff, B. Hinkes, N. U. Gerber et al // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — N 45. — P. 1209–1217.

285. von Hoff, K. Medulloblastoma / K. von Hoff, S. Rutkowski // *Curr Treatment Options Neurol.* — 2012. — N 14. — P. 416–426.

286. Wallace, W. H. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. / W. H. Wallace, S. M. Shalet, L. J. Tetlow, P. H. Morris-Jones // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1993. — N21. — P.333–339.

287. Wang, M. C. Cerebellar mutism associated with a midbrain cavernous malformation. Case report and review of the literature / M. C. Wang, K. R. Winston, R. E. Breeze // *J Neurosurg.* — 2002. — N96. — P.607–610.

288. Wang, S. S. The cerebellum, sensitive periods, and autism / S. S. Wang, A. D. Kloth, A. Badura // *Neuron.* — 2014. — N83. — P.518–532.

289. Wechsler-Reya, R. The developmental biology of brain tumors / R. Wechsler-Reya, M. P. Scott // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2001. — N 24. — P. 385–428.

290. Wechsler-Reya, R. J. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog / R. J. Wechsler-Reya, M. P. Scott // *Neuron.* — 1999. — N 22 (1). — P. 103– 114.

291. Wu, X. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma / X. Wu, P. A. Northcott, A. Dubuc, A. J. Dupuy, D. J. Shih, H. Witt et al. // *Nature.* — 2012. — N 482. — P. 529–533.

292. Xu, W. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. / W. Xu, A. Janss, T. Moshang // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — N88. — P.4677–4681.

293. Yauch, R. L. Smoothed mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma / R. L. Yauch, G. J. Dijkgraaf, B. Alicke, T. Januario, C. P. Ahn, T. Holcomb, K. Pujara, J. Stinson, C. A. Callahan, T. Tang, J. F. Bazan, Z. Kan, S. Seshagiri, C. L. Hann, S. E. Gould, J. A. Low, C. M. Rudin, F. J. de Sauvage // *Science.* — 2009. — N326. — P.572–574.

294. Yuan, W. Diffusion tensor imaging properties and neurobehavioral outcomes in children with hydrocephalus / W. Yuan, R. C. McKinstry, J. S. Shimony, M. Altaye, S. K. Powell, J. M. Phillips, D. D. Limbrick, Jr., S. K. Holland, B. V. Jones, A. Rajagopal, S. Simpson, D. Mercer, F. T. Mangano // *AJNR Am. J Neuroradiol.* — 2013. — N34. — P.439–445.

295. Yuh, G. E. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat MB in young children / G. E. Yuh, L. N. Lored, L. T. Yonemoto et al. // *Cancer J.* — 2004. — N 10 (6). — P. 386–390.

296. Zebrack, B. J. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: a report from the childhood cancer survivor study / B. J. Zebrack, J. G. Gurney, K. Oeffinger, J. Whitton, R. J. Packer, A. Mertens, N. Turk, R. Castleberry, Z. Dreyer, L. L. Robison, L. K. Zeltzer // *J Clin. Oncol.* — 2004. — N22. — P.999–1006.

297. Zeltzer, P.M. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study / P. M. Zeltzer, J. M. Boyett, J. L. Finlay et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — N 17 (3). — P. 832–845.

298. Zwerdling, T. Phase II investigation of docetaxel in pediatric patients with recurrent solid tumors: a report from the Children's Oncology Group / T. Zwerdling, M. Krailo, P. Monteleone, R. Byrd, J. Sato, R. Dunaway et al. // *Cancer.* — 2006. — N 106. — P. 1821–1828.